

Über isolierte Milzsarkome

Rainer Fuchs

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. SEITZ

ÜBER ISOLIERTE MILZSARKOME



Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Rainer Fuchs
aus Schwaigwall

München 1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. SEITZ

Dekan: Professor Dr. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: **16. JUNI 1959**

G L I E D E R U N G

	Seite
I.) Einleitung	5
II.) Vorkommen bzw. relative Häufigkeit der malignen Milzneoplasmen	6
1.) Vorkommen der primären malignen Milztumoren	
2.) Vorkommen der sekundären malignen Milztumoren	
III.) Die Einteilung der isolierten Milzsarkome auf pathologisch anatomischer Grundlage	9
IV.) Die Klinik der primären Milzsarkome	14
1.) Anamnese	
2.) Tastbefund	
3.) Röntgenuntersuchung	
4.) Blutbefund und Sternalpunktat	
5.) Milzpunktion	
6.) Verlauf, Altersdisposition, Metastasenbildung	
7.) Differentialdiagnose	
8.) Therapie	
a) Splenektomie	
b) Röntgentherapie	
c) Chemotherapie	
V.) Der Fall eines isolierten Milzsarkoms an unserer Klinik	50
VI.) Zusammenhänge zwischen Milz und Tumorwachstum und die kritische Betrachtung von Milzextrakten mit sog. "Antitumorwirkung"	65
VII.) Zusammenfassung	74

I.) E I N L E I T U N G

Für den Kliniker und Pathologen ist es eine bekannte Tatsache, daß die Milz in nur seltenen Fällen der Sitz maligner Neoplasmen ist.

Im Rahmen dieser Arbeit soll der Fall eines isolierten Milzsarkoms aufgezeigt werden, den wir an unserer Klinik beobachten konnten.

Bei dem Bestreben, einen Überblick über die Klinik der Milzsarkome in ihren wesentlichen Punkten zu geben, steht im Vordergrund die Überlegung, daß es von größter Wichtigkeit ist, dieses, wenn auch relativ seltene Krankheitsbild, von vornherein in die differentialdiagnostischen Überlegungen mit einzubeziehen, um den Patienten noch im Frühstadium der Erkrankung einem operativen Eingriff zuführen zu können. Eine günstigere Gestaltung der bislang zweifellos infausten Prognose primärer Milzneoplasmen könnte dadurch erreicht werden.

Wir haben bewußt darauf verzichtet, Fragen, die bösartige Geschwülste bzw. Sarkome im allgemeinen betreffen zu erörtern, um eine zu umfangreiche Gestaltung des Themas zu vermeiden.

Auf die Frage, ob Beziehungen zwischen Milz und Tumorwachstum bestehen, soll abschließend eingegangen werden, gleichzeitig erfolgt in diesem Zusammenhang die kritische Betrachtung von Milzpräparaten bzw. Milzextrakten, denen eine sogenannte "Antitumorwirkung" zugesprochen wird.

II.) VORKOMMEN BZW. RELATIVE HÄUFIGKEIT DER MALIGNEN MILZNEOPLASMEN

1.) Vorkommen der primären malignen Milztumoren

Im Jahre 1876 wird in einer von BACCELLI veröffentlichten Arbeit zum ersten Mal das Krankheitsbild eines malignen Milztumors beschrieben.

1881 berichtet WEICHSELBAUM von zwei Milzsarkomen. Eines davon fand er zufällig bei der Sektion eines 21 Jahre alten Mannes, der an einem Hirnabszeß verstorben war.

Es folgten 1888 FRITSCH und ASCH, die bei einer schwangeren Frau die stark vergrößerte Milz entfernten. Das extirpierte Organ erwies sich unter dem Mikroskop als sarkomatös entartet.

Ein Rundzellensarkom der Milz schildert GROHE 1897 bei einem jungen Mann.

1903 veröffentlichen LE FORT und LEGUEU den Fall eines Milzsarkoms, das seinen Ausgang vom Endothel nahm. In der Anamnese des Patienten konnte eine chronische Malaria erhoben werden.

THEILE beschreibt 1904 ein Angiosarkom in der Milz eines 56-jährigen Mannes, RISEL 1909 ein Milzsarkom nach einem vorausgegangenen Trauma.

1913 veröffentlicht PRINZING zwei Fälle von malignen Neoplasmen der Milz. Es handelt sich dabei um einen 50-jährigen Mann und eine 53-jährige Frau.

1921 erscheint eine Sammelstatistik des Komitees für Krebsforschung der Pathologischen Institute, in der aufgezeigt wird, daß sich unter 788 Sarkomen allgemeiner Art nur 3 primäre Milzsarkome befanden, was einem Hundertsatz von 0,38 entspräche (zit. nach Raith).

32 Fälle insgesamt kann LUBARSCH 1927 aus der ihm zur Verfügung stehenden Literatur zusammenfassen.

1928 veröffentlichen ADAM und WRIGHT neue Fälle.

1935 geben LANGENSTRASS und NEUMANN die Zahl der beschriebenen Fälle mit 120 an.

Weitere Beiträge folgen von GRAYZELL und PHILIPS.

BONNEY gelingt es 1942 140 Fälle von primären malignen Milztumoren zu sammeln.

Weitere Veröffentlichungen erscheinen im gleichen Jahr durch ALT-VATER, 1943 durch GRAB, 1945 durch BOSTICK, 1949 durch CAMPBELL und LUBSCHENKO, 1951 durch GORDON und PALEY sowie PAREIRA und PROBSTEIN und 1953 durch WACHSTEIN.

Ebenfalls 1953 können ROUSSELOT und STEIN 195 Fälle von primären Sarkomen der Milz in einer Abhandlung über die malignen Milztumoren zusammenstellen.

Sehr interessant sind in diesem Zusammenhang die statistischen Angaben des St. Vincent Hospitals in New York vom Januar 1934 bis Juni 1952. In diesem Zeitraum verzeichnet das Krankenhaus 222 405 Neuaufnahmen und 4217 Sektionen. Dabei fanden sich nur 10 Fälle von malignem Milztumor; 4 davon waren primäre, 6 sekundäre.

KRUMBHAAR konnte bei 6 800 untersuchten Sarkomen 30 mal den Befund eines primären Milzsarkoms erheben, was einem Prozentsatz von ungefähr 0,5 entsprechen würde. LANGENSTRASS fand unter 6 400 Sarkomen 9 Milzsarkome (ca. 0,15%).

Sonderbar ist, im Vergleich zu all diesen angeführten Angaben über die Seltenheit des primären Milzneoplasmas, die Behauptung, die DAMESHEK und BLOOM in einer 1955 erschienenen Abhandlung über ein primäres Milzsarkom aufstellen:

"Der primäre maligne Milztumor ist eine Erkrankung, die wir immerhin 10 bis 12 mal an unserer Klinik (eine mittelgroße Klinik in den USA) beobachten können".

Diese überraschend hohe Zahl erklären die Autoren damit, daß "viele, wenn nicht die meisten, der, unter der Diagnose der atypischen lymphatischen Leukämie laufenden Fälle, charakterisiert durch eine ausgeprägte Splenomegalie und eine geringe, wenn überhaupt vorhandene Lymphadenopathie, tatsächlich Fälle von primären malignen Milzneoplasmen sind, die zufällig im Stadium der Metastasierung zum ersten Mal untersucht wurden.

2.) Vorkommen der sekundären malignen Milztumoren

Auch die Metastasenbildung in der Milz d.h. der sekundäre Milztumor ist eine Seltenheit. Nach CREMER handelt es sich in diesen Fällen vorwiegend um Metastasen von Hypernephromen, sowie von Bronchial- und Mamakarcinomen. Auch die Aussaat von Chorionepithelomen und Melanosarkomen konnte beobachtet werden.

Nach RAITH geht aus einer Sammelstatistik aller Pathologischen Institute der zwanziger Jahre hervor, daß bei 9761 Neoplasmen 182 mal der Nebenbefund von Milzmetastasen erhoben werden konnte, was einem Hundertsatz von 1,9 gleichzusetzen wäre.

HITZLER (zit. bei Fuss) fand 1953 bei einem Obduktionsmaterial von 1874 Karcinomen in 1,8% der Fälle Milzmetastasen, MARSCHOFF beobachtete bei 1078 Karcinomfällen in 8 Fällen eine Aussaat in die Milz (0,7%).

LUBARSCH gibt die metastatische Beteiligung der Milz bei Sarkomen mit 4,9, WEISS mit 9,3% an bei 788 bzw. 86 untersuchten Fällen.

Überraschend erscheint im Hinblick auf diese Zahlen, ein Bericht von HARMAN und DACORSO (zit. bei Rousselot und Stein), wonach bei 116 auf dem Seziertisch untersuchten Karcinomfällen, die Milz nicht weniger als andere Organe von der Metastasierung betroffen war.

Bei diesen Angaben dürfte es sich jedoch wohl um einen Ausnahmefund handeln; auch sei darauf hingewiesen, daß verständlicherweise, die von dem größten Zahlenmaterial ausgehenden Untersuchungen als die zutreffendsten gewertet werden müssen.

DI BIASI (zit. bei Raith) glaubt die Milzmetastasen gemäß ihrer Entstehung vier Gruppen zuordnen zu können:

- 1.) Sicherlich hämatogen entstandene Metastasen.
Die milznahen Lymphknoten sind nicht in Mitleidenschaft gezogen. Als Muttergeschwülste kommen hauptsächlich Mamakarzinome und Melanocytoblastome in Betracht.
- 2.) Wahrscheinlich hämatogen entstandene Metastasen.
Bei den Ausgangstumoren handelt es sich meistens um Mamakarzinome, Bronchialkarzinome und Melanocytoblastome.
- 3.) Sicherlich lymphogen entstandene Metastasen.
Die Primärgeschwulst ist in der Regel im Abdomen lokalisiert.
- 4.) Art der Metastasierung unsicher.

Nach den Erhebungen DI BIASI ist die Aussaat auf dem Blutwege eine wesentlich häufigere als auf dem Lymphwege, was der Autor auf den "Mangel eines in die Tiefe der Milz reichenden Lymphgefäßsystems" zurückführt.

Da der Ausbreitungsweg der Sarkome bekanntlich vorwiegend der hämatogene, der der Karzinome vorwiegend der lymphogene ist, kann so auch die bei Sarkomen höher als bei Karzinomen bezifferte Prozentzahl der metastatischen Milzbeteiligung verstanden werden.

III.) EINTEILUNG DER ISOLIERTEN MILZSARKOME AUF PATHOLOGISCH ANATOMISCHER GRUNDLAGE

Vorweggenommen sei, daß es sich bei den primären malignen Neoplasmen der Milz fast ausschließlich um Sarkome handelt.

Nach HIRSCHFELD "kann das Organ nicht Ausgangspunkt von Karzinomen sein, weil es in der Milz keine präformierten Epithelien gibt", jedoch lassen nach FUSS gelegentliche Einschlüsse von Pankreasgewebe immerhin die Möglichkeit der Karcinombildung offen.

Die primären Milzsarkome können nach ihrem Ursprung im Milzgewebe wie folgt untergeteilt werden:

Ursprung im Milzgewebe	Art des Tumors
1.) Zelluläre Elemente (Pulpa oder Retikulum)	Lymphosarkom Retothelsarkom Isoliertes Lymphogranulom der Milz vom Typ Hodgkin
2.) Bindegewebige Elemente (Milzkapsel oder Trabekel)	Rundzellensarkom Spindelzellensarkom Polymorphzelliges Sarkom Fibrosarkom
3.) Gefäß- und Sinusendothel	Endotheliom Angiosarkom

Es soll hier kurz auf den Begriff des Retothelsarkoms eingegangen werden.

1930 grenzte ROULET von dem lymphozelligen und lymphoplastischen Sarkom eine dritte Art ab, die sich aus dem Retikuloendothel des lymphatischen Gewebes entwickelt. Die dafür geschaffenen Bezeichnungen wie Retezellensarkom, Retikulosarkom oder Retikuloendothelsarkom wurden durch den Begriff des Retothelsarkoms abgelöst, den RÖSSLE als einheitliche Bezeichnung einführte.

RÖSSLE vertritt nämlich die Ansicht, daß das Retothelsarkom nicht von den Endothelien, sondern von den Retothelien, das sind Zellen des Gitterfasergerüsts, deren Ausläufer netzartig miteinander verbunden sind, seinen Ausgang nimmt.

RÖSSLE unterscheidet streng zwischen Lymphzellen und Retikulum und bestreitet die Entwicklung der Lymphocyten aus dem Retikulum, womit also beispielsweise eine lymphatische Leukämie und eine Monocytenleukämie grundsätzlich als verschiedenartige Erkrankung des lymphatischen Apparates aufzufassen wären.

Retothelsarkome wurden vor ROULET bzw. RÖSSLE wohl einfach den Lymphosarkomen zugeordnet.

In den meisten Fällen nimmt sowohl das Retothelsarkom als auch das Lymphosarkom seinen Ausgang von den Lymphknoten und nicht von der Milz. Das Retothelsarkom bevorzugt das lymphatische Gewebe des Nasenrachenraums als Ausgangsort.

Bei der Untersuchung und Beobachtung von 196 Fällen von Lymphosarkom fanden SUGARBAKER und CRAVER in 4 Fällen ein primäres Lymphosarkom der Milz. In 21% der Fälle, wo das Sarkom von den Lymphknoten ausging, war eine Mitbeteiligung der Milz gegeben.

Bei den von SHIMKIN sorgfältig untersuchten und verfolgten 215 Lymphosarkomfällen nahm die Geschwulst in 171 Fällen ihren Ausgang von den Lymphknoten, in 18 Fällen Gastrointestinaltrakt, in 9 Fällen von den Knochen, in 7 Fällen von der Haut, in 5 Fällen vom Pharynx und den Tonsillen, in 3 Fällen von der Milz und in 2 Fällen von anderen Stellen des Körpers.

Der isoliert lienale Typ der malignen Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin) ist eine ausgesprochene Rarität. Die Erkrankung wird heute den Neoplasmen zugeordnet. Fälle eines isolierten Hodgkin der Milz wurden beschrieben von EHLERS und SYMMERS.

Pathologisch anatomisch zeigt sich eine multiple Infiltration des Organs durch weißlich bis grauschmutzige Granulome. Die Granulome zeigen histologisch die 5 bis 6 kernigen Sternbergschen Riesenzellen, lymphatische Zellen, neutrophile und eosinophile Leukocyten sowie Epitheloidzellen.

Bei den Rundzellen - Spindelzellen und polymorphzelligen Sarkomen handelt es sich um niedrigst differenzierte Blastome, die ihren Ausgang von den bindegewebigen Elementen der Milz (Kapsel oder Trabekel) nehmen.

Das Rundzellensarkom wird in ein groß- bzw. kleinzelliges eingeteilt. Makroskopisch zeigt sich eine weiche, graue oder rötlich weiße Geschwulst mit zahlreichen Gefäßen. Histologisch sind kleinere oder größere rundliche Zellen mit faseriger Grundsubstanz zu erkennen.

Beim Spindelzellensarkom sind unter dem Mikroskop kleinere oder größere spindelförmige Zellen sichtbar. Die kleineren bilden vielfach parallel angeordnete Zellbündel. Die Kerne sind längsoval, stets finden sich reichlich Mitosen.

Beim polymorphzelligen Sarkom zeigt sich eine absolute Zellverwilderung mit allen denkbaren Zellformen:

Typische und atypische Mitosen, Amitosen, mehr- und riesenkernige Zellen sowie Vakuolen im Kern und im Plasma.

Das Fibrosarkom ist bereits etwas höher differenziert. Histologisch finden sich plasmareiche Zellen mit Kernpolymorphie.

Das angioplastische Milzsarkom nimmt seinen Ausgang vom Endothel der Blut- oder Lymphgefäße.

Mikroskopisch finden sich massenhaft umgebildete Kapillaren, z.T. kanalisiert, wobei ein netzartiges Kanalisationssystem entsteht, z.T. bilden sich solide Endothelsprossen in netzförmiger Anordnung.

An Hand nachstehender Ausführung soll die Verteilung der vorkommenden Milzneoplasmen auf die verschiedenen Geschwulstarten aufgezeigt werden.

In einer 1955 von WUNNER am Pathologischen Institut der Universität Heidelberg verfertigten Arbeit sind 80 Fälle von primären Milzsarkomen zusammengestellt. Bei der Aufteilung in die einzelnen Geschwulstarten läßt die Autorin all jene Fälle unberücksichtigt, deren Diagnose "lediglich nach histologischer Untersuchung von Operations- und Punktionspräparaten, ohne daß eine Autopsie stattgefunden hatte" gestellt wurde sowie solche, bei denen "allgemeine Metastasierung den Ursprung des Tumors als in der Milz lokalisiert in Frage stellten." Die Diagnose der aufgeführten 44 Fälle ist nach WUNNER durch eine Sektion mit anschließender pathologisch histologischer Diagnosestellung als einwandfrei gesichert zu betrachten.

Sarkomart	Zahl der Fälle	%
Endotheliales Sarkom	11	25,0
Rundzellensarkom	8	18,2
Retothelsarkom	7	16,0
Lymphosarkom	6	13,6
Angiosarkom	6	13,6
Fibrosarkom	3	6,8
Retikulolymphsarkom	3	6,8
Gesamt	44	100,0

Auf das beachtliche Zahlenmaterial von 195 primären Milzsarkomen stützt sich die schon erwähnte Zusammenstellung von ROUSSELOT und STEIN, die neben 4 eigenen Beobachtungen auf den zusammengefaßten Fällen anderer Autoren basiert. Von besagten 195 Fällen erwiesen sich 45 als Lymphosarkome, 38 als Endotheliome und 112 als "andere Arten".

Autoren	Lympho- sarkom	Endotheliom	Andere Arten	Gesamt
Smith und Rusk	22	18	64	104
Hausman und Garde	12	10	44	66
Gordon und Paley	8	10	2	20
Wright	0	0	1	1
Rousselot und Stein	3	0	1	4
Gesamt	45	38	112	195

Leider haben ROUSSELOT und STEIN, die unter "andere Arten" in der Tabelle aufgeführten Fälle nicht näher spezifiziert, so daß nur eine prozentuale Beteiligung des Lymphosarkoms und des Endothelioms angegeben werden kann.

Sie beträgt beim Lymphosarkom 23,0, beim Endotheliom 19,4.

Die Autoren betonen dazu, daß damit die von EWING lange vertretene Meinung, endotheliale Sarkome seien die am häufigsten vorkommende Art, widerlegt sei.

IV.) DIE KLINIK DER PRIMÄREN MILZSARKOME

Nachfolgend soll die Klinik der primären Milzsarkome aufgezeigt werden.

Wir haben uns dabei auf die wesentlichen Punkte beschränkt. Gleichzeitig sind wir uns völlig im Klaren, daß mit der Aufführung von Tast-, Röntgen- und Blutbefund, Sternalpunktion, Milzpunktion und Laparoskopie die Untersuchungsmethoden einer modernen Klinik keineswegs erschöpft sind.

Doch mangelt es einerseits an Angaben in der Literatur (beispielsweise war anscheinend in keinem der beschriebenen Fälle eine Elektrophorese durchgeführt worden), so daß es uns an Vergleichsmöglichkeiten fehlt, andererseits sind wir jedoch der Ansicht, daß mit den angeführten Methoden eine einwandfreie Diagnose absolut möglich ist, wobei wir besonders der Milzpunktion diagnostisch großen Wert beimessen.

1.) Die Anamnese

Vergleicht man die beschriebenen Fälle von primären Milzsarkomen miteinander, so läßt sich der Krankheitsbeginn übereinstimmend in zwei aufeinanderfolgende Abschnitte einteilen:

Zunächst wird man eine leichte, jedoch fortschreitende Milzvergrößerung feststellen können. Während dieser Phase ist der Patient müde und abgeschlagen und leidet unter Nachtschweiß. Als Kompressionserscheinungen können bereits leichte Schmerzen im linken Oberbauch, Druck- und Völlegefühl nach dem Essen, Appetitlosigkeit und Darmstörungen leichteren Ausmaßes auftreten.

Mit zunehmender Milzvergrößerung kommt es im zweiten Abschnitt zu massiveren Beschwerden (allerdings wurden auch schon Fälle beobachtet, bei denen eine Milzvergrößerung um das 2 - 3-fache dem Patienten keinerlei Beschwerden verursachte).

Je nach Ausdehnungsrichtung des Tumors können sich verschiedene Kompressionserscheinungen unangenehm bemerkbar machen. In den meisten Fällen nehmen die oben aufgezeigten Symptome von Seiten des Gastrointestinaltraktes zu, jedoch auch hydronephrotische Symptome können auftreten, wenn die linke Niere und der linke Ureter nach unten gedrückt werden.

Es kommt zu zunehmender Kurzatmigkeit, wenn das Zwerchfell nach oben gedrängt wird.

Durch die Spannung der Milzkapsel treten Schmerzen auf, die in die linke Seite (Thorax, Schulter, Arm) ausstrahlen. Bemerkenswerterweise ist in diesem Stadium oft eine deutliche Hautvenenzeichnung im Bereich des Abdomens zu erkennen (Cremer), was wohl auf eine durch den Tumor bedingte Abflußbehinderung zurückzuführen ist. Der Patient beginnt dann an Gewicht zu verlieren (auch Temperaturerhöhungen wurden beobachtet), fühlt sich ausgesprochen krank, so daß in der Regel jetzt der Arzt aufgesucht wird.

In der Literatur fanden sich die folgenden Fälle, bei denen in der Vorgeschichte eine chronische Malaria erhoben werden konnte. Bemerkenswert scheint dabei, daß es sich jedesmal um Sarkome handelte, die ihren Ausgang vom Gefäß- bzw. Sinusendothel der Milz nahmen:

LE FORT und LEGUEU beschreiben 1903 den Fall eines endothelialen Sarkoms der Milz. Der Patient litt an einer chronischen Malaria. Die extirpierte Milz wog nahezu 5 kg.

THEILE beobachtete bei einem 56 Jahre alten Mann, der an chronischer Malaria erkrankt war, einen an Größe zunehmenden Milztumor. Die Milz wurde entfernt und es zeigte sich ein primäres Angiosarkom. Der Patient kam nach der Operation ad exitum.

Wiederum eine sarkomatöse Veränderung des Endothels stand bei dem durch UGRUMOW geschilderten Fall im Vordergrund. Der 60-jährige Patient hatte eine chronische Malaria durchgemacht und war hochgradig anämisch. Das Milzpunktat zeigte mitotisch veränderte Endothelzellen. Der Patient ver-

starb kurze Zeit später, bei der Sektion zeigten sich Metastasen in Leber, Lunge und Nebennieren.

Malaria in der Anamnese findet sich auch bei den von MAYO, COLLINS und JOUSSET beschriebenen Fällen.

Nimmt man die Tatsache für gegeben, daß zwischen Sarkomausbildung und Malaria ein Kausalzusammenhang besteht, müßte das primäre Milzsarkom eine häufigere Erkrankung der Tropen sein, was nach MONTPELLIER auch tatsächlich der Fall sein soll.

Andere Infektionskrankheiten wie z.B. Tuberkulose, Syphilis, Kala Azar, Endocarditis lenta, Sepsis, Bang oder Typhus, die bekanntlich mit Milzvergrößerung einhergehen, können mit dem Sarkom nicht in Zusammenhang gebracht werden, dagegen war in einigen Fällen ein Trauma vorausgegangen:

GROHE veröffentlicht 1897 den Fall eines primären Rundzellensarkoms der Milz. Der Patient, ein junger Mann, war zuvor von einer Leiter gestürzt. Nach dem Fall verspürte er heftige Schmerzen im linken Hypogastrium. 8 Monate später kam er an den Folgen des bereits metastasierenden Rundzellensarkoms ad exitum.

RISEL beschreibt 1909 ein endotheliales Milzsarkom. Der 52-jährige Patient fühlt nach einem Hufschlag eine zunehmende Auftreibung seines Leibes und wurde 7 Monate nach dem Unfall splenektomiert, überstand jedoch den Eingriff nicht.

4 Wochen nach einem Trauma zeigte sich bei einem 25-jährigen Mann, nach einer Veröffentlichung WRIGHTs, ein primäres malignes Angiosarkom der Milz. Der Patient verstarb nach erfolgter Splenektomie.

Weitere Fälle beschrieben BERENS, LANGHANS und BUSH.

Inwieweit ein Trauma die tatsächlich auslösende Ursache eines Neoplasmas sein kann, ist jedoch bis heute umstritten.

2.) Der Tastbefund

Der Tastbefund ist für die Diagnose eines primären Milzsarkoms nicht ohne Bedeutung, denn in den meisten Fällen sind die sarkomatös entarteten Milzen tastbar vergrößert.

Es soll zunächst ganz allgemein auf die Technik der Milzpalpation eingegangen werden. MARTINI beschreibt diesen Vorgang folgendermaßen:

"Die Milz ist am leichtesten von der rechten Seite des Kranken aus zu palpieren. Die rechte Hand geht dabei vom Bauch aus mit den Kuppen der drei mittleren Finger ziemlich flach unter den linken Rippenbogen in der vorderen Axillarlinie, während die linke Hand von hinten einen Gegendruck ausübt. Die Palpation kann hier nicht so ausgesprochen expiratorisch sein wie sonst.

Im Inspirium bietet sich der Betastung der Milz oft sogar besonders günstige Gelegenheit, wenn die inspiratorisch herabsteigende Milz körperlich fühlbar an den Fingerkuppen der rechten Hand vorbeigleitet oder an ihnen anstößt. Die rechte Hand hat dabei auf dem Anstand zu liegen, und die herabsteigende Milz zu erwarten; versucht sie im Inspirium aktiv und gewaltsam gegen die Milz vorzudringen, so wird sie empfindliche Bauchmuskeln sehr rasch zu reaktiver Spannung bringen und so erst recht nichts fühlen.

Einen ähnlichen Nachteil hat die Milzpalpation, die mit gekrümmter rechter Tasthand die Milz von hinten her zu tasten strebt."

Die Milz wird erst palpabel, wenn sie vergrößert ist, jedoch ist nicht jede vergrößerte Milz palpabel, besonders dann, wenn ihre Ausdehnung eine mehr horizontale als vertikale ist.

Die größten Milztumoren treten neben der chronischen myeloischen Leukämie und myeloischen Metaplasie bei den isolierten Milzneoplasmen auf.

Eine solch extrem vergrößerte Milz kann bis auf die rechte Bauchseite und tief ins Becken hinunterreichen; als Milz wird ein solcher Tumor charakterisiert durch seinen Zusammenhang mit der Milzgegend, mehr aber noch durch eine oder mehrere Kerben, die den vorderen Milzrand (*Margo crenatus*) schon in der Norm kennzeichnen, aber erst bei vergrößerter Milz fühlbar werden (Martini).

Während jedoch bei allen Arten der Splenomegalie die Milzoberfläche glatt ist, findet sich bei den malignen Geschwülsten eine grob-höckerige Oberfläche. Dieses positive Symptom kann u.U. schon die Diagnose eines Milzsarkoms ermöglichen.

Die Konsistenz der Milz ist beim Milzneoplasma eine harte, das gleiche findet man aber auch bei chronischen Milzvergrößerungen also etwa bei Leukämie, Granulom, Lues, Malaria, Lebercirrhose, bei der Amyloidmilz und beim Milzinfarkt.

Die respiratorische Verschieblichkeit ist besonders bei ausgedehnten, mit der Umgebung verbackenen Tumoren nicht mehr erhalten. Sehr ausführlich beschrieb bereits im Jahre 1902 SIMON (zit. bei Stoll) den Palpationsbefund eines Milzsarkoms:

"Unter der linken Hälfte des Brustkorbes hervortretend fühlt man einen großen, gleichmäßig harten, höckerigen, soliden Tumor, von der nach unten gedrängten Niere deutlich abzugrenzen. Nach vorne reicht derselbe bis zur Medianlinie und läßt bis zum Processus ensiformis, unter diesem verschwindend, einen ziemlich derben, scharfen nach rechts leicht konvexen Rand abtasten.

Derselbe biegt etwa halbkreisförmig etwas unterhalb der Nabelhorizontalen nach links hinten um. Kurz vor der Umbiegungsstelle, etwas über Nabelhöhe ist eine deutliche Incisur fühlbar. Nach hinten erstreckt sich der Tumor in die Lendengegend bis zur Wirbelsäule und ist von der nach unten gedrängten, im übrigen normalen Palpationsbefund bietenden linken Nieren deutlich abzugrenzen. Die obere ziemlich horizontale Tumorgrenze läßt sich perkutorisch feststellen und zwar liegt sie in der vorderen Axillarlinie etwa in Höhe der 6. Rippe."

Natürlich handelt es sich bei Tumoren im linken Oberbauch nicht immer um eine vergrößerte Milz, so daß bei Verdacht auf eine Splenomegalie vorerst ausgeschlossen werden müssen:

- 1.) Ein extrem vergrößerter linker Leberlappen
- 2.) Tumoren der Niere und Nebenniere
- 3.) Tumoren des Magendarmtrakts
- 4.) Tumoren des Pankreas
- 5.) Langgestielte Tumoren des Ovars.

Nach HEGGLIN ist ein vergrößerter linker Leberlappen gut von einem Milztumor abzugrenzen und zwar durch Prüfung der respiratorischen Verschieblichkeit; diese ist beim erstgenannten stets vertikal, beim Milztumor verläuft sie von lateral außen nach medial innen.

Allerdings kann die respiratorische Verschieblichkeit beim malignen Milztumor, wie schon erwähnt, auch ganz aufgehoben sein, nämlich dann, wenn die Milz bereits mit ihrer Umgebung verbacken ist.

Die Abgrenzung gegenüber Tumoren der Niere und Nebenniere kann nach HEILMEYER derart erfolgen, daß die Geschwulst bei Nierentumoren um den selben Betrag nach vorn rückt wie die hintere Hand das Nierenlager eindrückt. Dies ist bei den Tumoren der Milz niemals der Fall, da das Nierenlager von der Milz nicht eingenommen wird.

Selbstverständlich wird in jedem Falle das Röntgenbild herangezogen werden, wodurch eine palpatorisch nicht mögliche Differenzierung erfolgen kann.

3.) Die Röntgenuntersuchung

Wie schon erwähnt gehen die isolierten Milzsarkome in den meisten Fällen mit einer Vergrößerung des Organs einher, die oft schon bei der einfachen Röntgendurchleuchtung bzw. einer Übersichtsaufnahme deutlich wird. (Röntgenologisch wird die Milz als vergrößert betrachtet, wenn ihre Länge mehr als 17, und ihre Breite mehr als 9 cm beträgt.)

Gleichzeitig sind oft eine Abdrängung des Magens nach rechts, sowie eine Verlagerung der linken Colonflexur ebenfalls nach rechts und unten erkennbar.

Durch Aufblähen des Magens mittels einer Duodenalsonde bzw. Trinkenlassen von kohlensäurehaltigem Sprudel (nach Teschendorf) wird das Bild durch relativ einfache Hilfsmittel deutlicher.

Differentialdiagnostisch kann ein Nierentumor durch eine Kontrastfüllung des Colons ausgeschlossen werden. Während nämlich bei Tumoren der Niere das Colon descendens lateral und die linke Transversumhälfte cranial, unter Abweichung der linken Flexur, verdrängt wird,

ist beim Milztumor das Colon descendens nach medial, das Colon transversum nach caudal verlagert.

FRIEDL betont, daß zur Sicherstellung der Milzvergrößerung unter Zuhilfenahme der Kontrastuntersuchung des Magen-Darmtrakts eine Drehung des Patienten in halbe Seitenlage von Nutzen ist.

Das Pneumoperitoneum - von dem MESCHAR allerdings meint, "daß man sich die Frage stellen sollte, ob der zu erhaltende Befund die Unannehmlichkeiten und Gefahren der Untersuchung rechtfertigen würde" - zeigt eine vergrößerte Milz in dem hellen luftgefüllten Raum des linken Hypochondriums mit besonderer Deutlichkeit. Der Patient sollte dabei langsam in die rechte Seitenlage gedreht werden bei gleichzeitig horizontalem Strahlengang, wobei die linke Niere caudwärts von dem vergrößerten Milzschatten sichtbar wird (Friedl). Durch die intravenöse und retrograde Pyelographie wird eine Verlagerung der Nieren, des Nierenbeckens und der Ureteren deutlich. Nach TESCHENDORF kann ein Milztumor die Niere verlagern und zwar entweder medianwärts oder nach abwärts mit Knickbildung in den Harnleitern, wobei das Nierenbecken auf die rechte Seite der Wirbelsäule verdrängt werden kann.

Durch die sogenannte Hepatolienographie hat die röntgenologische Erfassung von Milztumoren eine Bereicherung erfahren.

Das Verfahren wurde ursprünglich von DEGWITZ beschrieben und geht auf die von OKA und RADT aufgezeigte Kontrastdarstellung mit THOROTRAST zurück. Bei Thorotrast handelt es sich um eine stabile Suspension von 25%igem Thoriumdioxid, das bei intravenöser Injektion im RES gespeichert wird. Thorotrast ist in Ampullen zu 25 ccm im Handel und läßt sich mit Wasser oder Kochsalzlösung mischen. Die Dosis soll allmählich von 10 auf 25 ccm erhöht werden (eine Gesamtdosis von 75 ccm i.v. ist notwendig). Ein bis zwei Tage nach der letzten Injektion erfolgt die Röntgendarstellung.

Das retikuloendotheliale System wird durch das gespeicherte Thorium im Röntgenbild sichtbar, wobei nach MESCHAR raumverdrängende Prozesse deutlich zu erkennen sind, weil sie vom Kontrastmittel nicht imprägniert werden.

Allerdings birgt die Anwendung dieses Kontrastmittels erhebliche Gefahren in sich, weil es bei einer gesunden Milz zu einer malignen Veränderung des Retikuloendothels sowie zur Thrombosierung von Milz-

venen und Milzsinus kommen kann, so daß in den meisten Fällen wohl die Anwendung des wesentlich harmloseren Jodsolens indiziert scheint, das vom Körper in kurzer Zeit wieder ausgeschieden wird und mit dem nach CREMER auch "sehr eindrucksvolle Bilder" erzielt werden können.

4.) Blutbefund und Sternalpunktat

Es ist heute so gut wie gesichert, daß die Milz auf hormonalem Wege hemmend auf das Knochenmark einwirkt bzw. die Produktion der myeloischen Zellelemente negativ beeinflußt.

Diese Funktion kann bei einem primären Neoplasma gesteigert sein, es resultiert dann im Blutbild das Erscheinungsbild des Hypersplenismus. Im Vordergrund steht dabei die Cytopenie, d.h. die Verminderung der Blutzellen.

Je nachdem, welches System betroffen ist, überwiegt die Leukopenie mit Neutropenie oder seltener eine nicht hämolytische Anämie. Sind alle drei Systeme gleicherweise gehemmt, kommt es zur Panmyelophthise (Hegglin).

Die bei Milzsarkomen ohne Zweifel häufig auftretenden Anämien sind meistens jedoch nicht als Ausdruck einer splenogenen Hemmung, sondern vielmehr als Tumoranämien (Eisenmangelanämien) aufzufassen.

Die Entstehung der Tumoranämie ist nach HEILMEYER derart zu verstehen, daß das Eisen im Organismus durch das sich gegen den Tumor in verzweifelter Abwehr befindliche RES gebunden wird und infolgedessen zum Aufbau des Hämoglobins fehlt.

Gleichzeitig fehlt natürlich die ja bekannte katalysatorische Wirkung des Eisens bei der Zellbildung und Zellreifung.

Untersuchungen des Serums würden also eine Verminderung des Eisenspiegels bei gleichzeitiger Erhöhung des sich antagonistisch verhaltenden Kupfers zeigen, eine Tatsache, die als diagnostisches Hilfsmittel Verwendung finden könnte.

DAMESHEK und BLOOM, die ein primäres Lymphosarkom der Milz über die ungewöhnlich lange Zeit - Milzsarkome zeigen in der Regel einen rapiden Verlauf - von 8 Jahren beobachten konnten, geben in ihren Aufzeichnungen fortlaufend das Blutbild der betroffenen Pa-

tientin an, das hier, nachdem wir es tabellarisch zusammenfaßten, aufgezeigt werden soll.

Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die Patientin während dieser 8 Jahre dauernd in Behandlung stand. Zahlreiche Transfusionen vermochten die konstant sinkenden Hb-Werte immer wieder zu heben. Eine auffallend günstige Beeinflussung des Blutbildes konnte durch die im Juli 1950 durchgeführte Splenektomie erzielt werden (siehe nachfolgende Tabelle).

Die Autoren glauben aufgrund ihrer Erfahrung über das Blutbild bei den primären Neubildungen der Milz allgemein sagen zu können, daß dieses abhängig sei, in welcher Phase der Krankheit es bestimmt wurde. Zu Beginn sei vielleicht nur eine leichte Cytopenie feststellbar (Leukopenie, Thrombopenie, Anämie). Bei fortschreitender Milzvergrößerung würden die Cytopenien ausgeprägter, ebenfalls die anfangs nur geringe Anämie.

Das weiße Differentialblutbild würde zunächst eine Granulocytopenie zeigen, die Lymphocytose sei dazu relativ, d.h. es besteht keine tatsächliche Vermehrung dieser Zellen.

Später jedoch, sobald der Prozeß streue, würde sich eine deutlich feststellbare Lymphocytose entwickeln, wobei eine unterschiedlich hohe Anzahl abnormer, ja sogar primitiver Lymphocyten mit Nukleoli aufträte. In einigen Fällen nehme das Blutbild allmählich leukämischen Charakter an und sei dann nicht von dem einer subakuten oder chronischen Leukämie zu unterscheiden. Die Autoren glauben, daß die zunehmende Milzvergrößerung in jedem Falle mit einer ausgeprägten Anämie, Leukopenie und Thrombopenie einhergehen würde.

Nun wäre es natürlich sehr verlockend, durch diese Angaben eine Norm für das Blutbild bei Milzsarkomen aufstellen zu können; aber die in der Literatur beschriebenen Fälle zeigen deutlich, daß Milzneoplasmen, selbst in schon fortgeschrittenem Stadium, keine typischen Änderungen im Blutbild hervorrufen müssen.

Es seien hier nur einige der Beispiele von Sarkomen der Milz aufgezeigt, bei denen das Blutbild als völlig uncharakteristisch und für die Diagnose nicht verwertbar bezeichnet werden muß:

KALLER beschreibt 1941 ein Retothelsarkom der Milz. Am 19.2.41 wird eine 54-jährige Frau in die Medizinische Klinik der Universität Greifswald eingeliefert.

Im linken Oberbauch ist ein harter, höckeriger, bereits ziemlich ausgedehnter Tumor mit derbem Rand zu tasten.

Im Blutbild zeichnet sich eine Anämie mäßigen Ausmaßes ab, das weiße Blutbild ist unauffällig.

Hb: 8,89 gr Erythrocyten 3,39 Mill/cmm

Leukocyten 9800/cmm davon

Segmentkernige	73%
----------------	-----

Stabkernige	6%
-------------	----

Lymphocyten	20%
-------------	-----

Monocyten	1%
-----------	----

Am 24.3.41, es ist keine Splenektomie vorgenommen worden und die Patientin kommt noch am gleichen Tag ad exitum, zeigt sich eine Leukocytose, wobei im weißen Differenzialblutbild bemerkenswerterweise eine Lymphopenie auftritt.

Hb: 10,0 gr Erythrocyten 3,39 Mill/cmm

Leukocyten 31200/cmm davon

Segmentkernige	74%
----------------	-----

Stabkernige	15%
-------------	-----

Lymphocyten	3%
-------------	----

Monocyten	8%
-----------	----

Die Sektion ergibt ein primäres Retothelsarkom der Milz.

ALTVATER berichtet 1942 über ein primäres polymorphzelliges Retothelsarkom der Milz.

Im Juli 1941 kommt eine 68-jährige Patientin in der Chirurgischen Klinik der Universität Rostock zur Aufnahme. Im linken Oberbauch wird ein übermannsfaustgroßer gut verschieblicher Tumor, der sich beim Atmen mitbewegt, getastet.

Blutbild:

Hb: 70% Erythrocyten 3,96 Mill/cmm

Leukocyten 8000/cmm davon

Segmentkernige	54%
----------------	-----

Stabkernige	12%
-------------	-----

Lymphocyten	28%
-------------	-----

Monocyten	6%
-----------	----

Bald darauf wird die Patientin splenektomiert, kommt aber an einer schweren diffusen Peritonitis ad exitum.

GRAB schildert 1943 in seiner Arbeit den Fall eines Rundzellensarkoms der Milz.

Eine 63-jährige Frau kommt zur stationären Aufnahme; im linken Oberbauch ist ein Tumor abgrenzbar, der bis in Nabelhöhe reicht mit ziemlich scharfer vorderer Begrenzung. Seine Oberfläche ist leicht höckerig. Blutbild:

Hb: 87% Erythrocyten 3,7 Mill/cmm

Leukocyten 5300/cmm davon

Segmentkernige 65%

Stabkernige 6%

Lymphocyten 23%

Monocyten 6%

Die Patientin wird splenektomiert, die histologische Diagnose lautet Rundzellensarkom der Milz.

WUNNER beschreibt 1955 ein teils spindelzelliges, teils retikulumzelliges Sarkom der Milz.

Am 17.9.52 erfolgt die Aufnahme einer 47-jährigen Frau in die Medizinische Klinik der Universität Heidelberg. Die Milz ist nicht zu tasten. Blutbild:

Hb: 50% Erythrocyten 3,6 Mill/cmm

Leukocyten 9800/cmm

Differentialblutbild unauffällig

Am 26.1.53 hat sich der Leukocytenwert auf 18000/cmm erhöht, das weiße Differentialblutbild ist auch diesmal ohne Befund. Am 26.1.53 kommt die Patientin ad exitum.

Eigener Fall. Frau H. 53 Jahre alt kommt am 6.12.55 in die Poliklinik der Universität München zur stationären Aufnahme. Die Milz ist als mäßig vergrößert zu tasten. Blutbild:

Hb: 79% Erythrocyten 4,12 Mill/cmm

Leukocyten 5800/cmm davon

Segmentkernige	73%	Stabkernige	6%
Eosinophile	1%	Lymphocyten	12%
Basophile	1%	Monocyten	7%

Die Splenektomie wird am 26.1.56 durchgeführt. Die histologische Diagnose ergibt ein polymorphzelliges Milzsarkom. Blutbild am 12.2.56 nach der Splenektomie:

Hb: 84% Erythrocyten 3,88 Mill/cmm

Leukocyten 10 750/cmm davon

Segmentkernige 71%

Stabkernige 12%

Eosinophile 3%

Lymphocyten 9%

Monocyten 5%

Am 3.4.56 kommt die Patientin ad exitum.

Zusammenfassend muß also gesagt werden, daß das Blutbild bei den primären Neoplasmen der Milz nicht als einheitlich oder charakteristisch bezeichnet werden kann. Zwar steht in vielen Fällen eine Verminderung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes im Vordergrund, das weiße Blutbild zeigt jedoch in den einzelnen Fällen wesentliche Unterschiede, ist also für die Diagnose nicht zu verwerten.

Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten ist bei primären Milzsarkomen in allen Fällen - soweit Angaben vorhanden - erheblich beschleunigt, was gut in den Rahmen des malignen Geschehens paßt. In der Folge seien einige Beispiele zahlenmäßig belegt:

GRAB 32/57 (Rundzellensarkom), STOLL 40/65 (Retothelsarkom), WUNNER 119/123 (teils spindel- teils retikulumzelliges Milzsarkom), DAMESHEK und BLOOM (Angabe nur jeweils des Wertes der ersten Stunde) 30 (Lymphosarkom), KALLER 107/120 (Retothelsarkom), ALTVATER 54/83 (Retothelsarkom), eigener Fall 39/80 (polymorphzelliges Sarkom).

Es darf in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, daß in keinem der beschriebenen Fälle Angaben über Serumeiweißproben bzw. eine Elektrophorese gemacht wurden. Im eigenen Fall fand sich bei der Elektrophorese eine deutliche alpha 2- und β -Globulinvermehrung bei normalem Gesamteiweißgehalt von 6,7%, das Weltmannsche Koagulationsband war extrem nach links (II) verschoben.

Genaue Angaben über die Befunde im Sternalpunktat konnten aus der Literatur nicht ersehen werden. Jedoch scheint, daß das Markbild wie das periphere Blut keinen absoluten diagnostischen Wert besitzt. Zwar kann das Mark bei bereits metastasierenden Fällen einerseits mit Tumorzellen überschwemmt sein (nach Stöger bis zu 100 %!), andererseits jedoch, wie z.B. beim eigenen Fall, trotz ausgedehnter Metastasenbildung völlig unauffällig sein. Nach DAME-SHEK u. BLOOM ist das Mark beim Lymphosarkom im Frühstadium der Erkrankung normal hyperplastisch; in der Folgezeit kommt es zu erheblichen Lymphocyteninfiltrationen bis es schließlich völlig in den proliferativen Prozeß mit einbezogen ist.

5.) Die Milzpunktion

Während früher die Milzpunktion in Verruf stand - ECARIUS betrachtete sie wegen der damit verbundenen Blutungs- und Infektionsgefahr als Diagnosticum kontraindiziert - hat sie in neuerer Zeit zur Sicherung der zweifellos schwierigen Diagnose eines primären Milzsarkoms große Bedeutung erlangt.

Nach MOESCHLIN sind allerdings für eine Punktion Voraussetzung, daß

- 1.) es sich um eine deutlich vergrößerte Milz handelt
- 2.) keine hämorrhagische Diathese besteht
- 3.) keine frische septische Milzschwellung oder eine schmerzhafte Milz (Kapselspannung oder Infarkt) vorliegt
- 4.) der Patient nicht benommen ist
- 5.) bei der Punktion eine absolute Asepsis gegeben ist.

Die Punktion als solche wird wie folgt ausgeführt (nach Moeschlin und Cremer):

" Als Punktionsnadel wird eine Nadel von 1,2 bis 2 mm Durchmesser und 12 bis 15 cm Länge verwendet, die einen eingeschliffenen Mandrin besitzt. Eine Lumbalpunktionsnadel ist hierfür auch geeignet. Angesaugt wird mit einer 20 ccm Rekordspritze.

Der Patient liegt während der Punktion flach auf dem Rücken; die Punktion erfolgt 6 bis 7 cm unterhalb der perkutorisch festgestellten Lungenzwerchfellgrenze. Die so gewählte Punktionsstelle liegt fast re-

gelmäßig 4 bis 5 cm lateral vom Rippenbogenrande zwischen der vorderen und mittleren Axillarlinie im neunten evtl. zehnten ICR. Die Punktionsstelle wird mit Jodtinktur desinfiziert, dann folgt Lokalanästhesie mit 4 ccm 2%igem Procain oder einem ähnlichen Lokalanästhetikum. Mit der Nadel wird nunmehr nach Setzen einer Hautquaddel senkrecht auf die Milzkapsel vorgegangen, bis man ein Kratzen der sich durch die Atmung bewegenden Milzkapsel verspürt. Die Einstichtiefe der Nadel wird jetzt genau bestimmt. Gibt man dem gefundenen Wert, normalerweise 5 bis 7 cm, noch 2 cm hinzu, so wird damit auch die Tiefe des Einstichs in die Milz selbst von vornherein genau festgelegt und auf den maximalen Wert von 2 cm begrenzt. Die Aspiration des Milzpunktates erfolgt in Inspirationsstellung des Patienten.

Wichtig ist, daß, bevor die Nadel samt Spritze wieder herausgezogen wird, der negative Druck in der Spritze sich wieder ausgleicht, indem man den Kolben durch negativen Druck einfach in seine Ruhelage zurückkehren läßt.

Bei geglückter Punktion lassen sich jetzt einige Tropfen blutig-seröser Flüssigkeit und auch kleinere Gewebsbröckel auf den Objekträger ausblasen.

Wegen der raschen Gerinnbarkeit des Milzpunktates muß dieses sehr schnell gehen. Das Ausstreichen hat dabei möglichst ohne jeden Druck zu erfolgen.

Feine Gewebsbröckel können dabei selbstverständlich auch einer histologischen Untersuchung zugeführt werden."

Das Milzpunktat zeigt normalerweise nach MOESCHLIN folgende Zelltypen:

- 1.) Retikuloendotheliale Zellformen,
- 2.) Lymphatische Zellreihe
- 3.) Unreife myeloische Zellformen aus lienalen Blutbildungsherden
- 4.) Reife Granulocyten
- 5.) Thrombocyten

Der Großteil aller Zellen (etwa 70%) gehören der lymphatischen Reihe an.

Wie aus der Literatur ersichtlich konnte in den Fällen von UGRUMOW, PRINZING und WACHSTEIN durch die Punktion der Milz die Diagnose eines primären Milzsarkoms gestellt werden.

Auch DAMESHEK und BLOOM berichten, daß sie in den letzten Jahren laufend Milzpunktionen durchführten, und zwar mit einer "21 Gauge-Nadel", die an einer 5 oder 10 ccm Injektionsspritze angebracht war. Sie aspirierten nur so viel Material, um einige Ausstrichspräparate herzustellen. Mit dieser Technik konnten sie mehrmals die Diagnose Lymphosarkom stellen, die sich in der Folge durch eine Laparotomie bzw. Milzextirpation bestätigte.

Die Autoren fanden im Milzpunktat ein monotones Ausstrichsbild mit abnormen Lymphocyten verschiedener Reifegrade. Weiterhin fanden sich Lymphoblasten, die normalerweise im Milzpunktat nicht vorkommen. Die auftretenden Lymphocyten, die normalerweise den reifen, allgemein vorkommenden Formen sehr ähnlich sind, wurden hier als besonders groß empfunden. Das Cytoplasma zeigte Irregularitäten, die Kerne Zeichen der Unreife.

Auch nach HEGGLIN sind die auftretenden atypischen Zellen groß und hell mit großen oft multiplen Nukleolen, wobei beim Retothelsarkom der Plasmasaum weniger schmal und das Bild unruhiger ist als beim Lymphosarkom.

Kann trotz Milzpunktion die Diagnose nicht gestellt werden, so ist eine endgültige Klärung durch die Laparoskopie mit anschließender Probeexcision bzw. eine Probelaparotomie erforderlich.

6.) Verlauf, Altersdisposition und Metastasenbildung der isolierten Milzsarkome

Die primären Milzneoplasmen nehmen meist einen, ihrem Sarkomcharakter entsprechenden rapiden Verlauf.

Wie später noch eingehend beschrieben werden soll, konnte auch durch die Splenektomie in vielen Fällen (PRINZING, WRIGHT, CREMER, BONNEY, ALTVATER, HOUCKE, CAMPBELL und LUBSCHENKO, GORDON und PALEY, PAREIRA und PROBSTEIN, WACHSTEIN, eigener Fall u.a.) ein Fortschreiten des sarkomatösen Geschehens nicht verhindert

werden, obwohl in vielen Fällen beim Zeitpunkt des operativen Eingriffes keine auf Metastasen verdächtige Stellen entdeckt werden konnten.

Trotzdem mußte eine Aussaat bereits erfolgt sein und die Behauptung, daß die primären Milzsarkome frühzeitig metastasieren, trifft sicher zu. Die durchschnittliche Krankheitsdauer liegt zwischen einem Monat und einem Jahr.

Über außergewöhnlich lange Zeit konnte ein Milzsarkom beobachtet werden von HACHER (10 Jahre), GRIFFING (9 Jahre) und DAMESHEK und BLOOM (8 Jahre). Letztere glauben, daß im Wachstumspotential speziell des Lymphosarkoms bemerkenswerte Unterschiedlichkeiten auftreten können, da es sich in einem Falle um Tumoren bestehend aus primitiven Zellen mit zahlreichen mitotischen Zügen im anderen Falle um Tumoren mit relativ reifen, gut differenzierten Zellen mit einer geringen Anzahl mitotischer Gebilde handeln würde.

Es scheitert jedoch der Versuch an Hand der Literatur die einzelnen Sarkomarten (Lymphosarkom, Retothelsarkom, Endothelsarkom usw.) durch einen längeren oder kürzeren Verlauf charakterisieren zu wollen.

Auch eine bestimmte Alters- und Geschlechtsdisposition bei den einzelnen Arten trifft nicht zu.

Die Ansicht ACHS, daß die Lymphosarkome der Milz bevorzugt im jugendlichen und im mittleren Lebensalter auftreten würden, sowie seine Feststellung, daß speziell von Lymphosarkomen, deren klinisches Erscheinungsbild sich erst kurz vor dem Tod verschlechtere, hauptsächlich (90 %) Frauen betroffen würden, können nicht bestätigt werden.

Auch seine Beobachtungen hinsichtlich der relativ günstigen Prognose der endothelialen und angioplastischen Sarkome, müssen im Vergleich mit der Vielzahl der anderen Autoren (WACHSTEIN, UGRIMOW, LE FORT und LEGUEU, RISEL, WRIGHT, PASINETTI, DE NOVAQUES, PAREIRA und PROBSTEIN, LUBARSCH, THEILE u.a.) als Ausnahmebefund gewertet werden.

Bei genauer Prüfung der Literatur zeigt sich vielmehr, daß die primären Milzneoplasmen - und zwar jeder der erwähnten Sarkomtypen - in jedem Alter vorkommen, wobei allgemein ein gehäuftes

Auftreten im 4. 5. und 6. Jahrzehnt beobachtet wird. Das männliche Geschlecht scheint bevorzugt befallen.

Bei der Metastasenbildung werden nach der übereinstimmenden Meinung sämtlicher Autoren Leber- und Lymphknoten zuerst und am häufigsten befallen. Es folgen Lunge, Knochen, Niere, Pleura, Magen, Dickdarm, Pankreas, Gallenblase, Zwerchfell und Nebenniere.

7.) Die Differentialdiagnose der primären Milzsarkome

Wie schon erwähnt, gilt es bei Verdacht auf Neoplasmen der Milz bei Vorhandensein eines palpablen Tumors im linken Hypochondrium, zunächst festzustellen, ob es sich dabei tatsächlich um eine vergrößerte Milz handelt.

Die differentialdiagnostisch in Frage kommenden Tumoren und die Möglichkeit, sie auszuschließen, wurde bereits auf Seite 18 abgehandelt.

Hat sich bei der Untersuchung der gegenständliche Tumor als Milzgeschwulst erwiesen, werden - wie sich aus dem angeführten Schema ergibt - umfassende differentialdiagnostische Überlegungen die Folge sein:

Einteilung der Milzvergrößerungen

(Schema abgeändert nach Hegglin)

Entzündliche Splenomegalien

1.) Akut entzündliche Milzvergrößerungen

- a) Typhus
- b) Paratyphus
- c) Morbus Bang
- d) Mononucleosis infectiosa
- e) Hepatitis epidemica
- f) Rubeola
- g) Viruspneumonie
- h) Rickettsiosen

2.) Chronisch entzündliche Milzvergrößerungen

- a) Endocarditis lenta
- b) Besondere rheumatische Formen: Morbus Still, Morbus Felty, Morbus Libman-Sacks
- c) Tuberkulöse hämatogene Streuung und (sehr selten) isolierte Milztuberkulose
- d) Mykotischer Milztumor
- e) Syphilis
- f) Malaria
- g) Kala-Azar

Nicht entzündliche Splenomegalien

1.) Hepato-lienale Affektionen

2.) Hämolytische Anämien

3.) Thrombocytopenien

4.) Polycythämie

5.) Mechanisch bedingte Splenomegalien

- a) Pfortaderhochdruck (lienale Form bei Milzvenenthrombose)
- b) Stauungsmilz

6.) Milzcysten

- a) Parasitäre Cysten (meist Echinokokken, seltener Pentastomen oder Cysticercen)
- b) Nichtparasitäre Cysten

7.) Milzvergrößerungen bei Neoplasien

- a) Primäre, isolierte Milzsarkome
- b) Neoplastische Systemaffektionen (Haemoblastosen)
 - aa) Leukosen
 - bb) Erythroblastosen
 - cc) Myelom
 - dd) Primäre Reticulosen
 - ee) Retothelsarkome
 - ff) Lymphosarkome
- c) Granulomatöse Zellwucherungen (Lymphogranulome)
 - aa) Malignes Lymphogranulom (Morbus Hodgkin)
 - bb) Benignes Lymphogranulom (Morbus Boeck-Besnier-Schau-mann)
 - cc) Großfollikuläres Lymphoblastom (Morbus Brill-Symmers)

- 8.) Milzvergrößerungen bei myeloischer Metaplasie
(Osteomyelosklerose, Osteomyelofibrose)
- 9.) Milzvergrößerungen bei Speicherkrankheiten
 - a) Morbus Gaucher
 - b) Morbus Hand-Schüller-Christian
 - c) Morbus Niemann-Pick

Selbstverständlich werden viele der angeführten Krankheitsbilder, namentlich jene, die neben einer Splenomegalie charakteristische mehr oder minder akute Zustandsbilder bieten, differentialdiagnostisch nicht in Betracht gezogen werden müssen.

Dies gilt besonders für die unter der Überschrift "Entzündliche Splenomegalien" aufgeführten Erkrankungen. Der dabei auftretende Tumor ist sekundär entstanden und als eine Reaktionserscheinung des RES wider den erfolgten Infekt anzusehen.

Zweifellos bieten die neoplastischen Systemaffektionen (nämlich Leukosen, primäre Reticulosen, generalisierte Retothel- und Lymphosarkome sowie die granulomatösen Retikulumzellwucherungen), die mit einer Milzvergrößerung einhergehen, besondere Schwierigkeiten in der differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber den primären Milzsarkomen. Jedoch gerade diese differentialdiagnostische Unterscheidung erscheint uns von größter Wichtigkeit, und zwar deshalb, weil wir als erfolgversprechende Therapie des primären Milzsarkoms eine frühzeitige Extirpation des Organz fordern, beispielsweise aber bei den Leukämien eine Splenektomie absolut kontraindiziert ist, also nach Möglichkeit auch eine Probelaparotomie vermieden werden sollte.

Dabei ist zu beachten, daß nach CREMER gerade bei den Leukämien (speziell bei der Lymphadenose) die Milz das Organ ist, das in erster Linie betroffen wird, d.h. also, daß noch vor Auftreten peripherer Lymphknotenschwellungen eine Milzvergrößerung bestehen kann.

Bei den Leukämien handelt es sich um eine blastomartige Wucherung des lymphatischen bzw. retikulären Gewebes, so daß sie in Lymphadenosen bzw. Myelosen eingeteilt werden.

Bei der lymphatischen Leukämie steht im Blutbild eine Vermehrung der Lymphocyten im Vordergrund. In der Regel sind es alte

Formen. Jugendliche Zellen mit deutlichen Nukleolen, feinem Kern und breitem Plasma kommen selten vor. Die Lymphocyten können relativ bis über 80% ansteigen. Bei der sub- bzw. aleukämischen Form ist allerdings im peripheren Blutbild eine nur geringe bzw. gar keine Vermehrung feststellbar.

Im Knochenmark ist das Auftreten unreifer Elemente mit Polymorphie und großen Nukleoli typisch.

Die Splenomegalie ist in der Regel nicht übermäßig, eine Hyperplasie des gesamten lymphatischen Systems besteht mehr oder minder stark. Die Lymphknoten sind dabei strukturlos miteinander verbacken und gewöhnlich indolent und derb.

Im Gesicht treten oft knotenförmige Verdickungen auf (Facies leontina). Die Haut zeigt häufig ekzematöse Veränderungen, oft besteht allgemeiner Juckreiz.

Die Verlaufsform ist chronisch, doch wird in letzter Zeit an den Vorkommen akuter Lymphadenosen nicht mehr gezweifelt.

Durch die Milzpunktion kann bereits im Anfangsstadium, wenn Sternalpunktat und peripheres Blutbild noch keinerlei Befunde zeigen, die Diagnose gestellt werden.

Auch bei der sub- bzw. aleukämischen Form zeigt das Milzpunktat einen eindeutigen Befund, der nach CREMER wie folgt charakterisiert ist: "Finden sich zu 95% ausschließlich lymphocytäre Zellen, so ist mit Sicherheit eine lymphatische Leukämie anzunehmen. Punktatbefunde unter 90% sprechen demgegenüber gegen eine lymphatische Leukämie. Innerhalb der lymphocytären Zellen ist dabei das Vorkommen jugendlicher Zellen wieder besonders auffallend, so daß man von einer Linksverschiebung der Lymphocytenreihe spricht."

Es soll in diesem Zusammenhang noch einmal die schon früher erwähnte Ansicht von DAMESHEK und BLOOM zitiert werden, wonach viele, wenn nicht die meisten, der atypischen Fälle von lymphatischer Leukämie (charakterisiert durch eine ausgeprägte Splenomegalie mit geringer, wenn überhaupt vorhandener Lymphadenopathie) tatsächlich Fälle von primärem Lymphosarkom der Milz sind, die zufällig im Stadium der Metastasierung zum ersten Mal untersucht wurden.

Interessant dazu erscheint uns auch die Theorie BÜNGELERS, die besagt, daß "Lymphosarkome und Lymphadenosen gleichwertige Prozesse seien und daß eine Wucherform aus der anderen hervorgehen könne".

Die akute myeloische Leukämie ähnelt in ihrem Erscheinungsbild oft einer schweren allgemeinen Sepsis, was zu der Annahme führte, daß es sich um einen mißglückten Abwehrversuch des Organismus auf eine schwere Infektion handeln könnte.

In der Regel zeigt sich hohes Fieber, teils septisch, teils als Continua. Die Milzvergrößerung ist nicht besonders stark; meistens besteht keine Lymphknotenschwellung.

Die bestehende Thrombopenie manifestiert sich in einer ausgeprägten hämorrhagischen Diathese. Oft kommt es im Mund zu skorbutähnlichen Erscheinungen mit eitrigen Geschwüren.

Das weiße Blutbild wird von den Myeloblasten beherrscht; es finden sich auch reife Zellen, die Zwischenformen fehlen, eine Tatsache, die NAEGELI treffend als "Hiatus leukämicus" bezeichnet hat.

Nach HEGGLIN weichen die auftretenden Myeloblasten oftmals vom klassischen morphologischen Bild ab: Der Kern ist abnorm gelappt, er ist besonders jung, wogegen das Plasma schon gereifter ist. Man bezeichnet diese Zellen als Paramyeloblasten (Mikromyeloblasten); sie sind nicht immer oxydasepositiv, weisen aber mitunter Reste von Chromosomen jugendlicher Zellen (sog. Auerstäbchen) auf und können so einwandfrei als myeloide Zellen erkannt werden.

Das Milzpunktat zeigt ähnliche Zellen, wie das periphere Blut, nur lassen sich nach CREMER hier noch unreifere Formen nachweisen.

Die Zellanordnung soll dabei herdförmig sein, ähnlich wie bei der Metastasierung eines Sarkoms.

Nach CREMER und MOESCHLIN können gerade durch das Auftreten der sogen. "haploiden Mitosen" den Leukämien eine neoplastische Genese zuerkannt werden.

Die chronische myeloische Leukämie zeigt in ihrem Anfangsstadium uncharakteristische Erscheinungen, wie etwa Müdigkeit, rheumatoide Beschwerden, Klopfempfindlichkeit der Knochen.

Im Vordergrund steht später der enorme Milztumor. Eine generalisierte Lymphknotenschwellung besteht nicht.

Im Blutbild findet man meist eine extreme Vermehrung der Granulo-
cyten (bis zu 1 Mill/cmm und mehr). Es finden sich alle Formen.
Der charakteristische Knochenmarksbefund zeigt eine auffallende Ver-
mehrung der basophilen und eosinophilen Elemente.

Das Milzpunktat ähnelt dem Knochenmarkspunktat. Die lymphocytären
Elemente fehlen entweder ganz oder sind hochgradig vermindert.
Nach CREMER ist das regelmäßige Vorkommen von Erythroblasten und
Megakariocyten erwähnenswert.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß eine Unterscheidung der
Leukämien von einem auch schon metastasierenden Milzsarkom gera-
de durch den charakteristischen Befund des Milzpunktates absolut mög-
lich ist.

Das Myelom (Morbus Kahler) ist eine relativ häufige Erkrankung,
die vorwiegend Männer zwischen 40 und 60 Jahren betrifft.

Die Erkrankung ist meist multipel und wird charakterisiert durch Ske-
lettveränderungen (rundliche Aufhellungen besonders der Schädelknochen),
durch das Auftreten des sogen. Bence-Jones'schen Eiweißkörpers in Urin,
sowie durch die erhebliche Globulinvermehrung (meist Gammaglobuline).
Das periphere Blutbild zeigt eine mäßige Vermehrung der Plasmazellen;
treten sie gehäuft auf, so spricht man von der Plasmazellenleukämie.
Das Auftreten von Plasmocytomzellen im Sternalpunktat erlaubt die ab-
solut sichere Diagnose.

Ein isoliertes Myelom der Milz ist wohl nicht denkbar.

Die Retikulosen können ihren Ausgang (neben Leber, Lymphknoten
und Knochenmark) auch von der Milz nehmen.

Nach FRESER können sie in

- 1.) eigentliche Retikulosen
- 2.) retikuläre Myelosen
- 3.) Myeloretikulosen
- 4.) Lymphoretikulosen und
- 5.) retikuläre Lymphadenosen eingeteilt werden

Um eine Retikuloze im engeren Sinne diagnostizieren zu können, soll-
te eine allgemeine Proliferation von undifferenzierten Zellen des reti-
kuloendothelialen Systems ohne malignes Wachstum gefordert
werden (Hegglin).

Pathologisch histologisch zeigt sich eine vollständige Verdrängung des lymphatischen Gewebes durch die extreme Vermehrung der Retikulumzellen.

Bei Erwachsenen zeigen die Retikulosen einen ausgesprochen langwierigen Verlauf.

Nimmt eine Retikuloze ihren Ausgang von der Milz, so kann sie unter Umständen nur durch ihren chronischen Verlauf von einem primären Milzsarkom unterschieden werden.

Im Milzpunktat finden sich zwar pathologische Zellen; die Retikulumfaservermehrung weist dabei auf die Abstammung vom Retikulum hin (Hegglin), jedoch sieht sich mitunter selbst der Pathologe außer Stande, eine Retikuloze von einem Retothel- bzw. Lymphosarkom abzugrenzen.

Unter sekundären Retikulosen versteht man solche, die sich z.B. nach chronischen Infektionen oder Vergiftungen entwickeln.

Wie schon früher erwähnt, nehmen die Lympho- und die Retothelsarkome in den meisten Fällen ihren Ausgang von den Lymphknoten (vgl. S.10). Beim Retothelsarkom werden vorwiegend die Halslymphknoten sowie das lymphatische Gewebe des Nasenrachenraums betroffen.

Beim Lymphosarkom tastet man meist in der Halsgegend ein knolliges hartes Blastom, das aus meist mehreren, vollkommen miteinander verbackenen Lymphknoten besteht.

Charakteristisch ist weiterhin die durch das infiltrierende Wachstum entstandene Unverschieblichkeit gegen Haut und Unterhaut.

Das Punktat der befallenen Drüsen zeigt die großen polymorphkernigen atypischen Zellen mit großen oft multiplen Nukleolen (Hegglin). Die Unterscheidungsmöglichkeit gegenüber dem Retothelsarkom ist klinisch meist unmöglich, abgesehen vielleicht von der typischen Lokalisation des Retothelsarkoms.

Nach EINSEL zeigt das Retothelsarkom eine besondere Neigung zu rascher Metastasierung, wobei die Schädelbasis häufig betroffen ist und es zu einem Ausfall der Hirnnerven VI, VII und XII kommt.

Wie bei der isolierten Form in der Milz muß beim Lymphosarkom und beim Retothelsarkom sowohl das Blutbild - abgesehen vielleicht von einer häufig auftretenden Anämie - als auch das Knochenmark als unauffällig bezeichnet werden.

Treten die genannten Sarkomarten isoliert in der Milz auf, so handelt es sich um ein primäres Neoplasma der Milz, dessen klinische Symptomatik wir im Laufe dieser Arbeit aufzuzeigen versuchten. Verständlicherweise kann es bei einem bereits metastasierenden Lympho- bzw. Retothelsarkom mit Milzbeteiligung nachträglich unmöglich sein, festzustellen, ob der Primärherd in der Milz lokalisiert war, oder ob diese erst sekundär in Mitleidenschaft gezogen wurde.

Das Lymphogranulom (Morbus Hodgkin) wird heute allgemein den neoplastischen Systemaffektionen zugerechnet.

Der isolierte lienale Typ ist außerordentlich selten (vgl. S.11).

Die Erkrankung beginnt in einer Region, gewöhnlich am Halse (70 %) und greift in ca. 20 % auf das Mediastinum über, wobei es zu Stauungserscheinungen (Stokescher Kragen usw.) kommen kann.

Die Lymphknoten sind zu Paketen verbacken, die Kapsel ist jedoch erhalten, die Haut darüber ist gut verschieblich.

Frühsymptome sind undulierendes Fieber (vom Typ Pel-Ebstein) mitunter auch eine typhös hohe Continua, Hautjucken, Nachtschweiß, Husten u.a.

Eine Milzbeteiligung ist nach JACKSON und PARKER (zit. bei Hegglin) bei 56 % der Fälle gegeben.

Gerade bei diesen Fällen wird - wenn das Blutbild und Sternalpunktat, was mitunter der Fall ist, keinen Aufschluß geben - die Milzpunktion die Diagnose sichern.

Im Punktat zeigen sich die typischen Sternbergschen Riesenzellen, massenhaft Plasmazellen neben Lymphocyten und eosinophilen Granulocyten.

Bei der benignen Lymphogranulomatose (Morbus Boeck-Besnier-Schaumann) soll es sich um eine gesonderte Verlaufsform der Tuberkulose handeln. Meist besteht eine generalisierte, nicht schmerzhafte Schwellung der Lymphknoten, wobei häufig die Lymphknoten des Lungenhilus und der Bifurcatio tracheae mitbeteiligt sind.

In der Haut kommt es oft zu frostbeulenähnlichen Infiltraten (Boecksches Sarkoid), durch Knochenbeteiligung entsteht die Ostitis cystoides multiplex.

Das Auftreten des Heerfordschen Symptomenkomplexes (Parotitis, Iridocyclitis, febris uveoparotidica) ist nicht obligatorisch.

Bei vorhandenem Lungenherd ist die Milz in ca. 35% der Fälle mit betroffen.

Ein isolierter Boeck der Milz wurde von DRESSLER beschrieben. Die eindeutige Diagnose erfolgt durch die Probeexcision eines befallenen Lymphknotens; es zeigt sich Granulationsgewebe mit Lymphocyten, Plasmazellen, Epitheloidzellen (in girlandenförmiger Anordnung) und vereinzelt Langhanssche Riesenzellen.

Das großfollikuläre Lymphoblastom (Morbus Brill-Symmers) kann als Mittelding zwischen aleukämischer Leukämie und Lymphosarkom angesehen werden.

Meist beginnt die Krankheit an den Halslymphknoten, von wo eine Generalisierung erfolgt, wobei auch die Milz betroffen sein kann. Häufig besteht eine Lymphopenie und Eosinophilie.

Der Verlauf der Krankheit kann sich über Jahre erstrecken (bis zu 12 Jahren).

STREICHER weiß über den wohl äußerst seltenen und interessanten Fall einer isolierten Brill-Symmerschen Erkrankung der Milz zu berichten. Der Patient wurde an der Chirurgischen Klinik der Universität Heidelberg splenektomiert, überstand jedoch den Eingriff nicht.

Milzvergrößerungen auf myeloisch metaplastischer Grundlage im Zusammenhang mit einer Osteomyelosklerose bzw. einer Osteomyelofibrose werden heute den Retikulosen zugeordnet. Die Milzmetaplasie ist also nicht als sekundäre Erscheinung nach primärer Knochenerkrankung aufzufassen (Hegglin).

Klinisch wird das Krankheitsbild charakterisiert durch hohe Leukocytenzahlen im peripheren Blutbild mit zahlreichen unreifen Formen, bei gleichzeitig aplastischem Knochenmark.

Eine Abgrenzung gegenüber einem Milzsarkom erfolgt

- 1.) durch das Röntgenbild, wo die Sklerose bzw. Fibrose des Knochenmarks deutlich werden kann;
- 2.) durch das Milzpunktat, wobei der hohe Prozentsatz von Lymphocyten (50 - 60) typisch ist.

Von den Speicherungskrankheiten sei der Morbus Gaucher zur Differentialdiagnose angeführt.

Es handelt sich dabei um eine primäre Wucherung des Retikulums und eine sekundäre Einlagerung von Kerasin, einem Cerebrosid.

Beim Erwachsenen hat die Erkrankung einen chronischen Verlauf (bis zu 19 Jahren).

Neben den primären Milzneoplasmen und der chronischen myeloischen Leukämie kommt es beim Morbus Gaucher zu den größten Milztumoren, die wir kennen. Oftmals zeigt sich das Bild des Hypersplenismus (Pancytopenien).

Im Milzpunktat findet sich die charakteristische Gaucherzelle, eine sehr große Zelle (bis zu 40 y) mit rundem oder sternförmigem Kern mit oft farblosem Plasma, wodurch eine eindeutige differentialdiagnostische Unterscheidung von einem Milzsarkom möglich ist.

Um abschließend einen Überblick zu geben, sollen zwei Tabellen (nach Dameshek) angeführt werden, in denen die Differentialdiagnose der Splenomegalien, grob schematisch umrissen, zusammengefaßt ist.

Milzvergrößerungen

(Einteilung nach der Kombination mit anderen Symptomen)

- 1.) Milzvergrößerung mit Fieber
 Infektionskrankheiten incl. der infektiösen Mononukleose (Morbus Pfeifer), subakute bakterielle Endocarditis, Brucellosen, Leukämien, Lymphosarkom, Lymphogranulom (Morbus Hodgkin).
- 2.) Milzvergrößerung mit anämischem Aussehen und Ikterus
 Hämolytische Anämien, Lebercirrhose
- 3.) Milzvergrößerung mit generalisierter Lymphadenopathie
 Infektiöse Mononukleose (Morbus Pfeifer), chronische lymphatische Leukämie, Lymphosarkomatose, Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin) Retikulosen, Sarkoidosis.
- 4.) Milzvergrößerung mit Petechien und Ecchymosen
 Akute Leukämie, Endstadium einer chronischen Leukämie.
- 5.) Milzvergrößerung mit Plethora-Symptomen
 Polycythaemia vera

- 6.) Milzvergrößerung mit Knochenveränderungen
Morbus Gaucher, Myelofibrosis mit myeloischer Metaplasie, Multiples Myelom (Morbus Kahler), Amyloidose der Milz, Karzinom-Metastasen
- 7.) Milzvergrößerung als isoliertes Phänomen
Primäre Milzneoplasmen, Morbus Gaucher, unspezifische Hyperplasie.

Milzvergrößerungen

(Einteilung nach dem Grad der Vergrößerung)

- 1.) Leichte Vergrößerung (Milz ist 1 - 2 Finger breit (2-4 cm) unter dem linken Rippenbogen zu tasten).
Akute und subakute infektiöse Prozesse, akute Leukämie, disseminierter Lupus, akute hämolytische Anämie.
- 2.) Mäßige Vergrößerung (Milz ist 3 - 6 Finger breit (6-12 cm) unter dem linken Rippenbogen tastbar).
Sarkoid, chronische Leukämien, Polycythämie, chronische hämolytische Anämie (angeborene und erworbene), portale Hypertension, Felty-Syndrom, unspezifische Hyperplasie, Malaria, Tuberkulose.
- 3.) Ausgedehnte umfangreiche Vergrößerung (Milz nimmt fast die gesamte linke Hälfte des Abdomens ein).
Chronische myeloische Leukämie, myeloische Metaplasie, Lymphosarkom, Morbus Gaucher, primäre Milzneoplasmen.
- 4.) Riesige Vergrößerung (Milz nimmt die gesamte Hälfte des linken Abdomens ein und reicht auch noch bis auf die rechte Seite hinüber, mitunter scheint das gesamte Abdomen durch die Milz ausgefüllt zu sein).
Chronische myeloische Leukämie, myeloische Metaplasie, Lymphosarkom, primäre Milzneoplasmen.

8.) Die Therapie der malignen Milzneoplasmen

a) Die Splenektomie

Da die erfolgversprechendste Therapie beim isolierten Sarkom die radikale Entfernung der Milz ist, soll zunächst kurz auf die Frage der Entbehrlichkeit dieses Organs eingegangen werden.

Gegen Ende des 15. Jahrhunderts führte man bei Tieren zum ersten Mal Milzextirpationen durch; es galt zu klären, ob der Organismus ohne Milz lebensfähig sei.

Bereits um 1580 erfolgte die erste geglückte Milzentfernung beim Menschen. Es handelte sich um eine Milzruptur nach einem Trauma bei einem 23-jährigen Mann. Die Milz wurde extirpiert und der Patient geheilt.

Allgemein wurde beobachtet, daß die Extirpation bei rupturierten oder verletzten Milzen günstiger verlief als bei Milztumoren, die etwa mit einer Leukämie oder Malaria im Zusammenhang standen.

Heute ist man der Auffassung, daß ein reibungsloser Ablauf aller Körperfunktionen auch ohne Milz möglich ist. Ihre lebensnotwendigen Funktionen werden bei der Entfernung kompensatorisch von anderen Organen (vor allem der Leber und dem Knochenmark) übernommen, wo es zu einer deutlichen Vermehrung der retikuloendothelialen Zellelemente kommen kann.

Dazu kommt, daß nach MORRISON in 35% Nebenmilzen vorhanden sind, nach KIRCHMAIR bei Kindern in 25% bei Erwachsenen in 11% (zit. bei Fuss).

WILLENEGGER schreibt, daß die Kompensation bei Milzextirpationen individuell verschieden ist. Vorübergehende Veränderungen und Störungen (als etwa das Auftreten von Jolly-Körperchen im roten Blutbild, Vermehrung der Thrombocyten, Verkürzung der willkürlichen Apnoe, Polyglobulie, Leukocytose sowie relative Lymphocytose, Störungen in der Sekretion von Verdauungssäften z.B. Verminderung der Pepsin- und Trypsinbildung) würden sich in vielen Fällen finden.

Jedem Milzlosen müsse daher eine gewisse Kompensationszeit zugutegehalten werden. Dauerstörungen seien jedoch selten und wenn vorhanden, fast immer harmlos.

Zusammenfassend sieht WILLENEGGER eine Milzextirpation nicht mit wesentlichem Nachteil verbunden.

STREICHER wies in einem Referat (auf dem Münchner Chirurgenkongreß im April 1958) darauf hin, daß die Milzextirpation "einen Teilverlust verschiedener Organsysteme" nicht aber den "Totalverlust einer spezifischen Funktion" zeigen würde, weil die Besonderheit der Milz in der "Anordnung von lymphatischem und retikulärem Gewebe zum Gefäßsystem und nicht in einem speziellen, nur in der Milz vorkommenden Gewebe" liegen würde.

Der Vortragende betonte, daß "keine spezifischen qualitativen", sondern vor allem "quantitative Veränderungen" nach einer Splenektomie zu erwarten wären.

In den meisten Fällen ist jedoch eine normale Milzfunktion bei sarkomatöser Entartung des Organs sowieso nicht mehr gegeben. Wie bereits erwähnt kann das Sarkom das Erscheinungsbild des Hypersplenismus hervorrufen. In diesem Falle könnte sogar durch die Extirpation gleichzeitig eine Normalisierung des Blutbildes erreicht werden.

1884 entfernte BILLROTH erstmals eine sarkomatös entartete Milz bei einer 43-jährigen Patientin, die jedoch 6 Monate post operationem an Recidiven verstarb.

Leider blieben die Erfolge der Splenektomie bei den primären malignen Milzneoplasmen bis in die Gegenwart schlecht. Die in der Literatur beschriebenen Fälle zeigen, daß die Überlebenszeit nach erfolgter Milzextirpation nur in wenigen Ausnahmen die Jahresfrist übersteigt.

Von den schon erwähnten durch ROUSSELOT und STEIN zusammengefaßten 195 Fällen von primären Milzsarkomen wurde z.B. in 62 Fällen eine Splenektomie durchgeführt.

14 Patienten starben sofort nach der Operation, 19 weitere kamen wenige Monate danach an Recidiven oder sonstigen Komplikationen ad exitum. Das Schicksal der verbleibenden 29 Patienten war in vielen

Fällen nicht weiter verfolgt worden, so daß nicht anzunehmen ist, daß alle 29 eine Heilung erfuhren. Die tatsächlichen Ergebnisse dürften also noch schlechter liegen.

Hierzu seien einige weitere Fälle aus der Literatur angeführt:

PRINZING beschreibt 1913 ein primäres Rundzellensarkom der Milz bei einem 50-jährigen Mann. Der Patient wurde splenektomiert, verstarb aber wenige Monate später an ausgedehnter Metastasenbildung in Leber, Magen, Pankreas und Lymphknoten.

WRIGHT berichtet 1928 über ein wahrscheinlich posttraumatisch entstandenes Hämangiosarkom der Milz bei einem jungen Mann. Kurz nach der Splenektomie kam der Patient an Lebermetastasen ad exitum.

CREMER schildert den Fall eines primären Retothelsarkoms bei einem 66-jährigen Mann. Der Patient wurde im Juli 1939 splenektomiert, verstarb jedoch ein Jahr später an ausgedehnten Metastasen in Leber, Hals-, Leisten- und Achsellymphknoten.

BONNEY veröffentlichte 1941 den Fall eines Lymphosarkoms der Milz. Ein Jahr nach der Splenektomie kam der Patient ad exitum. Metastasen fanden sich in Leber, Lunge, Nieren und Knochenmark.

ALTVATER beschreibt 1942 ein primäres Retothelsarkom der Milz. Bei der Splenektomie zeigen sich ausgedehnte Verwachsungen. Die Patientin kommt 10 Tage nach der Operation an einer diffusen Peritonitis ad exitum.

HOUCKE berichtet 1948 über ein Retikulumzellsarkom der Milz. Die Milz des Patienten wurde operativ entfernt, dieser verstarb 2 Jahre später an Lymphknoten- und Lebermetastasen.

CAMPBELL und LUBSCHENKO schildern 1949 ein primäres Retikulolymphosarkom der Milz bei einer 62-jährigen Frau. Die Extirpation der mit dem Zwerchfell adhärennten Milz erfolgt, jedoch überlebt die kachektische Patientin den Eingriff nicht.

GORDON und PALEY veröffentlichen 1951 ein primäres Milzsarkom bei einer 68-jährigen Frau. Die Patientin wird splenektomiert, kommt aber 11 Monate nach der Operation an Metastasen ad exitum.

Im gleichen Jahr beschreiben PAREIRA und PROBSTEIN ein Hämangiosarkom der Milz bei einem 50-jährigen Mann. Die Milz wurde entfernt, der Patient verstarb aber 2 Monate post operationem an Lebermetastasen.

WACHSTEIN berichtet 1953 über ein Hämangiosarkom der Milz bei einer 62-Jahre alten Frau. Die Patientin stirbt 4 Wochen nach der Operation.

Eigener Fall. Frau H. wird mit einem primären Milzsarkom im Januar 1956 in der Universitäts-Poliklinik splenektomiert. 9 Wochen später kommt sie durch ausgedehnte Metastasenbildung ad exitum.

Diese ausgesprochen schlechten Ergebnisse bei der Extirpation maligner Milztumoren sind u.E. darauf zurückzuführen, daß in den meisten Fällen die richtige Diagnose zu spät gestellt wird, d.h. daß das Sarkom bereits Metastasen gesetzt hat, wenn der Patient dem Chirurgen zugeführt wird.

Die Prognose der Operation ist selbstredend infaust, wenn der Kranke bereits kachektisch ist bzw. eine hochgradige, kaum mehr zu beeinflussende Anämie besteht. Der operative Eingriff selbst gestaltet sich oftmals schwierig, sobald der neoplastische Prozeß die Milzkapsel durchbrochen und zur ausgedehnten Verwachsungen geführt hat, deren Lösung gefährliche Blutungen hervorrufen können.

Nach DAMESHEK und BLOOM sollte vor jeder Splenektomie nach einer möglichen Metastasierung geforscht werden. Röntgenologisch sollten Lungen- und Knochenmetastasen ausgeschlossen werden. Sorgfältige Palpation ist notwendig, um periphere Lymphadenopathie sowie abdomenale Aussaaten festzustellen.

Bei Vorhandensein des einen oder anderen Anzeichens für eine Metastasierung sollte in der Regel keine Splenektomie mehr durchgeführt werden, sondern eine andere nicht chirurgische Therapie eingeschlagen werden.

Das Gewicht der extirpierten Milzen lag in den meisten Fällen zwischen 1500 und 2500 gr. Fälle extremer Vergrößerung werden angegeben von CASOTT (5000 gr) und LE FORT und LEGEUE (4800 gr.). PAREIRA und PROBSTEIN beschrieben den Fall einer Sarkommilz, die mit einem Gewicht von 260 gr als kaum vergrößert anzusehen ist. Auch in diesem Fall kann kein Zusammenhang zwischen Sarkomart (also z.B. Lymphosarkom, Retothelsarkom, endotheliales Sarkom usw.) und Gewicht der entarteten Milz erkannt werden.

b) Die Röntgentherapie

Obwohl beispielsweise die Lymphosarkome und die Retothelsarkome zu den strahlenempfindlichsten Tumoren gehören (die Empfindlichkeit der Retothelsarkome ist etwas geringer als die der Lymphosarkome), ist eine Röntgentherapie nur dann indiziert, wenn eine Splenektomie aus bestimmten Gründen (ausgedehnte Metastasierung, starke Verwachsungen, hochgradige schlecht zu beeinflussende Anämie, hohes Alter u.a.) nicht mehr in Frage kommt.

Das rührt daher, weil wie FUCHS betont - "Strahlenempfindlichkeit in diesem Falle nicht zugleich Strahlenheilbarkeit bedeutet". Trotzdem es dem Autor in einigen Fällen gelang, mit Dosen von 2000-2500 r eine vollständige Rückbildung des Tumors zu erzielen, traten in der Folgezeit immer wieder Recidive bzw. eine Generalisierung des Prozesses auf.

Auch DAMESHEK und BLOOM betonen, daß man anhaltende Remissionen - wie man sie doch mitunter bei Splenektomien beobachten kann - bei der Röntgentherapie niemals findet.

Ebenso bezeichnete LA FORET die Erfolge der Röntgentherapie beim primären Milzsarkom als ausgesprochen schlecht.

Wird die Röntgenbehandlung durchgeführt, so soll nach übereinstimmender Auffassung der Autoren (Fuchs, Gilbert, Scheel und Myrrhe (letztere zit. bei Fuchs)) das Neoplasma mit hohen Dosen angegangen werden, um den isolierten Sarkomherd zu zerstören und eine "weitere Propagation" zu verhindern.

Eine Röntgennachbestrahlung nach erfolgter Splenektomie erscheint erfolgversprechend und ist empfehlenswert, um einer evtl. Metastasierung vorzubeugen.

c) Chemotherapie

Die Chemotherapie hat in der modernen Krebsbehandlung sehr an Bedeutung gewonnen.

Das trifft auch für die Therapie der primären malignen Milztumoren zu.

Im Vordergrund stehen heute cytotoxische Wirkstoffe, d.h. Stoffe, die die Zellteilung hemmen bzw. unterbinden können. Leider sind jedoch der Anwendung dieser Mittel insofern Grenzen gesetzt, als sie nicht nur auf das Tumorgewebe, sondern auch auf das normale Proliferationsgewebe, das blutbildende System, die Darmschleimhaut und die Keimdrüsen schädigenden Einfluß nehmen. Bestrebungen, ein Präparat zu schaffen, das eine selektive Wirkung auf den malignen Prozeß ausübt, sind bis jetzt fehlgeschlagen.

Cytostatika, die heute klinische Anwendung finden, seien hier kurz aufgezeigt (nach Hackmann):

- 1.) Äthylurethan
- 2.) Colchicin, Desacetylmethylcolchicin (Demecolcin)
- 3.) Stickstoff-Loste und zwar Trichloräthylamin (Sinolost), Methyl-bis-beta-chloräthylamin (Cibalost), N-oxyd des N-methyl-Losts (Nitromin) sowie 1,4-Dimethylsulfonylbutan (Myleran).
- 4.) Äthylimine nämlich Triäthylenmelamin (TEM), Triäthylenphosphoramid (TEPA), Triäthylenthio-phosphoramid (THIO-TEPA) und Äthylimin-Chinone (E 39 und A 139).
- 5.) 6-Mercaptopurin
- 6.) Folsäureantagonisten (Aminopterin)
- 7.) Antibiotika nämlich Actinomycin C (Sanamycin), Actinomycin D sowie Azaserin.
- 8.) Hormone nämlich Prednison-Prednisolon, ACTH, Cholin und östrogene und androgene Hormone.

Nach DAMESHEK und BLOOM sind es vor allem die Stickstoff-Lost-Verbindungen (Stickstoff-Senf) sowie TEM und die Steroide auf die sich die heutige konservative Behandlung der Primärmilzsarkome stützt.

Guten Erfolg zeigten die Autoren bei bereits metastasierenden Fällen (ausgeprägte Splenomegalien, vergrößerte Lymphdrüsen am Hals, in der Achsel- und Leistenbeuge, leukämisches Blutbild, sowie Infiltration des Knochenmarks) mit einer Stickstoff-Senfkur. Eine Nachbehandlung zunächst mit Prednison-Prednisolon und später mit TEM wurde als vorteilhaft empfunden. Es zeigten sich Remissionen. In anderen Fällen wiederum hatte eine Stickstoff-Lostkur gar keine Wirkung, während mit TEM ein sichtbarer positiver Effekt erzielt werden konnte. Stickstoff-Lost wird in Form einer Kur von 4 Injektionen (4-7 mg) in täglichen Intervallen angewendet.

TEM findet Verwendung in einer Dosierung von 2,5 mg.

Als Initialtherapie verwendet, gibt man es dreimal in der ersten, zweimal in der zweiten und einmal in der dritten Woche. Danach dauernd in Abständen von 8 - 10 Tagen.

Unerlässlich notwendig ist während dieser Zeit eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes.

Das Präparat muß sofort abgesetzt werden, wenn sich eine Leukopenie (Granulocytopenie) oder Thrombopenie einstellt.

Die Steroide können innerhalb dieser Therapie zu verschiedenen Zeitpunkten angewandt werden. Gerade bei schon metastasierenden Prozessen haben sie oft recht günstige Ergebnisse. Man nimmt an, daß sie eine schützende Wirkung auf das Knochenmark ausüben, wenn myelotoxische Präparate wie Stickstoff-Lost oder TEM verwendet werden. Auch reduzieren sie den Grad der Blutungsbereitschaft bei bestehender Thrombopenie.

DAMESHEK und BLOOM schreiben wörtlich: "Die Steroide greifen einen lymphosarkomatösen Prozeß direkt an, denn sie weisen einen hemmenden Effekt gegenüber dem lymphatischen Gewebe auf. Eine auffallende Wirkung erzielen sie bei einem etwaig vorhandenen, autoimmunen hämolytischen Prozeß und sind in der Lage, diese immunologische Störung über längere Zeit in Grenzen zu halten."

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß die Steroide in solchen Fällen oftmals den Appetit des Patienten steigern und daß auf diese Weise mitunter beträchtliche Gewichtsverluste ausgeglichen werden können.

1947 beschrieb HEILMEYER den Fall eines ausgedehnten Tumors (wahrscheinlich Retothelsarkom) der retroperitonealen Lymphknoten bei einem 41 Jahre alten Mann.

Besagtes Retothelsarkom sprach gut auf Urethan an, das in folgender Dosierung verabreicht wurde:

Während der ersten 10 Tage täglich je 2,0 i.v., während der folgenden 7 Tage täglich je 4,0 i.v., dann wurde während 5 Tagen pausiert und in den folgenden 14 Tagen wiederum täglich je 4,0 i.v. verabfolgt.

Bereits 4 Wochen später trat nach HEILMEYER ein frappierender Erfolg ein:

Der Tumor hatte sich soweit zurückgebildet, daß er nicht mehr zu tasten war; auch das subjektive Wohlbefinden des Patienten hatte sich merklich gebessert. Ob die Heilung andauerte konnte bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch nicht gesagt werden.

Auch nach SEITZ lassen sich mit Urethan beim Retothelsarkom - eher als beim Lymphosarkom - "passagere therapeutische Erfolge erzielen."

Positive Ergebnisse wurden weiterhin nach HACKMANN in den USA mit dem 1953 von Clarke und Philips entwickelten 6-Mercaptopurin und dem Folsäure-Antagonisten Aminopterin in Kombination mit Cortison erzielt.

Besonderer Erwähnung bedürfen schließlich noch die Actinomycine, die wegen ihrer "Knochenmarksfreundlichkeit" als "cytostatisch wirksame Naturstoffe" über längere Zeitabschnitte verabfolgt werden können (Hackmann).

Da das primäre Milzsarkom in vielen Fällen mit einer Anämie einhergeht, tritt bald die Notwendigkeit auf, Transfusionen zu geben. Bei häufig verabfolgten Transfusionen kann sich jedoch eine Unverträglichkeit entwickeln. Nach DAMESHEK und BLOOM handelt es

sich dabei meist um eine Hypersensitivität des Plasmas, der durch die Verwendung "gewaschener und gepackter" Erythrocyten begegnet werden kann. (Gewaschene und gepackte Erythrocyten erhält man durch eine dreimalige Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung, anschließend werden die roten Blutkörperchen als Suspension in eine Salzsäurelösung gegeben).

V.) DER FALL EINES ISOLIERTEN MILZSARKOMS AN UNSERER KLINIK

Nachfolgend soll der Fall eines primären Milzsarkoms aufgezeigt werden, den wir vom Dezember 1955 bis zum April 1956 an unserer Klinik beobachten konnten. Die Ergebnisse der klinischen Untersuchungsmethoden, der Verlauf der Krankheit, die differentialdiagnostischen Überlegungen bei der Diagnose, Splenektomie und Metastasenbildung sollen in diesem Zusammenhang eingehend erörtert werden.

Frau H., 53 Jahre alt, wurde am 6.12.55 durch die Ambulanz der Poliklinik zur stationären Aufnahme gebracht. Bei ihrer Einweisung klagte die Patientin über ständige Schmerzen im Bereich der linken, vorderen und seitlichen, unteren Thoraxhälfte. Sie gab an, daß die Schmerzen bei Bewegung, bei tiefen Atemzügen und bei Druck von außen besonders stark seien. Es sei ihr ständig übel, erbrechen müsse sie nicht. Die Übelkeit hänge nicht mit den Mahlzeiten zusammen und sei vollkommen unabhängig von der Art der genossenen Speisen. Der Appetit sei im allgemeinen sehr schlecht, ausgesprochener Widerwille gegenüber bestimmten Speisen bestünde nicht. Stuhlgang und Wasserlassen waren unauffällig. Die Patientin gab ferner an, daß sie in der letzten Zeit erheblich an Gewicht verloren habe.

Die Angaben, die Frau H. jetzt machte, deckten sich nicht ganz mit denen, die sie am 24.11.55 bei ihrem ersten Besuch der Ambulanz gemacht hatte. Dort hatte sie über ein starkes Druckgefühl in der Magengegend, das etwa eine halbe Stunde nach dem Essen aufträte, sowie über ausgesprochenen Widerwillen gegenüber Fleisch und Wurst geklagt.

An früheren Krankheiten gab sie an, 1954 eine Magenschleimhautentzündung gehabt zu haben, die mit Erfolg behandelt worden sei; im selben Jahr sei ein Tumor im rechten Oberschenkel entfernt worden, der anschließend nachbestrahlt worden sei. Sie habe von dieser Seite nie mehr Beschwerden gehabt, sonst sei sie immer gesund gewesen. Die Familienanamnese von Frau H. war absolut unauffällig.

Der Aufnahmebefund ergab folgendes Bild:

Eine 53-jährige, etwas vorgealterte Patientin in ausreichendem Ernährungs- und Allgemeinzustand. Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute waren mäßig durchblutet. Die Patientin war nicht ikterisch, hatte keine Cyanose der Lippen, kein Exanthem.

Es bestand kein Druckschmerz der Schädelkalotte, die Nervenaustrittspunkte waren frei.

Die Pupillen reagierten etwas träge auf Licht und Konvergenz. Kein Nystagmus.

Die Zunge war feucht, nicht belegt, der Rachenring etwas gerötet. Von den Halslymphknoten waren links zwei, rechts einer tastbar vergrößert und druckschmerzhaft.

Im linken Lungenunterfeld war das Atemgeräusch merklich abgeschwächt und gedämpfter Klopfeschall hörbar.

Der Stimmfremitus war aufgehoben.

Die Herzgrenzen waren im Bereich der Norm, die Töne laut, rein, die Aktion regelmäßig, jedoch ziemlich frequent. Der Blutdruck betrug RR 135/85.

Der Leib war etwas gebläht, die Bauchdecken aber weich und gut eindrückbar.

Die Leber stand etwa 2 Querfinger unter dem Rippenbogen und war leicht druckempfindlich.

Der linke Rippenbogen war deutlich klopfempfindlich. Druckschmerzhaftigkeit bestand im linken Oberbauch und zwar am deutlichsten in der vorderen Axillarlinie unter dem Rippenbogen.

Bei entspannten Bauchdecken war die Milz zu tasten, die im medialen Teil nicht so sehr druckempfindlich war.

Skelett und Extremitäten zeigten keinerlei Auffälligkeiten.

Der Patellarsehnenreflex war links deutlich stärker als rechts. Chvostek III links positiv.

DIE KLINISCHEN UNTERSUCHUNGSMETHODEN UND IHRE ERGEBNISSE

Das Blutbild war unauffällig:

Hämoglobin 79%, Erythrocyten 4,12 Mill/ccm, Färbindex 0,9.

Leukocyten 5800/ccm, Neutrophile 79, jugendliche Formen 0, stabkernige 6, Segment 73, Basophile 1, Eosinophile 1, Lymphocyten klein 12, Lymphocyten groß 0, Monocyten 7.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war von Anfang an mit 39/80 beschleunigt und stieg auch weiterhin auf 52/88.

Auffallend und alarmierend war schon anfangs das auf II verkürzte Weltmannsche Koagulationsband der Patientin.

Der Bromthaleintest war mit 16,4% min. deutlich pathologisch, was für eine Leberparenchymschädigung sprach.

Da Meinicke- und Cytocholreaktion schwach positiv waren, wurde eine Wassermannsche Reaktion durchgeführt, die jedoch keinen positiven Befund ergab.

Das Serumbilirubin der Patientin war mit 0,37 mg% erhöht.

Die Diastaswerte im Blut und Harn waren normal.

Das Gesamteiweiß lag mit 6,7 mg% im Bereich der Norm.

Die Sternalpunktion ergab folgendes Bild:

Myeloblasten	0,8%
Promyelocyten	9,0%
Myelocyten	15,8%

Jugendliche	20,0%
Stabkernige	14,8%
Segmentierte	25,4%

Eosino. Myelocyten	2,0%
Eosino. Jugendliche	0,4%
Eosino. Stabkernige	0,2%
Eosino. Segmentierte	2,8%

Mastzellen	0,5%
Monocyten	3,0%
Lymphocyten	5,4%

Proerythroblasten	0,4%
basoph. Makroblasten	1,0%
polychr. Makroblasten	2,6%
basoph. Normoblasten	-
polychr. Normoblasten	9,6%
oxyph. Normoblasten	6,6%
reticuläre Plasmazelle	2,4%
unreifes gr. Reticulum	-
reifes gr. Reticulum	2,0%
kleines lymph. Reticulum	4,0%
Mitose weiße Reihe	0,4%
Mitose rote Reihe	0,2%
Megakaryocyten	+

Beurteilung: Kein auffälliges Markbild, keine pathologischen Zellformen.

Die Elektrophorese zeigte eine deutliche alpha 2- und β Globulinvermehrung bei fast normalem Gesamteiweißgehalt von 6,7%.

	Planim.	Relativ %	Absolut %
Albumin	180	42,0	2,81
G			
1 ^a ₁	35	8,2	0,55
o ^a ₂	61	14,3	0,96
b β	72	16,8	1,13
u			
l γ	80	18,7	1,25
i			
n			
Summe	428,0	100,0	6,70

Die Temperatur der Patientin war mit $37,9^{\circ}$ leicht erhöht. Der Puls betrug 78/min.

Die Harnuntersuchung ergab als Befund dreifach positiv Leukozyten im Sediment. Eiweiß, Zucker und Urobilinogen waren negativ. Ebenso negativ waren die auf occultes Blut durchgeführten Stuhluntersuchungen, auch fanden sich nach Verabreichung der Schmidtschen Probekost keine Muskelfasern und keine Stärke im Stuhl.

Die Röntgenuntersuchungen zeigten bei der Magen-Breipassage: Oesophagus- und Cardiapassage glatt. Angelhakenmagen, dessen Fundus sich kaum noch entfaltet und nach medial hin abgedrängt erscheint. Die Abdrängung betrifft auch noch das obere Corpusgebiet, während das untere Corpus und die Antrumgegend unauffällig sind. Das Schleimhautrelief ist in allen Teilen zart und durchziehend. Die Verdrängung des oberen Magenteils nach medial geschieht offenbar durch ein schattengebendes Gebilde, das den linken, oberen Bauchraum einzunehmen scheint.

Wenn auch die Milz nicht tastbar vergrößert ist, so handelt es sich doch mit größter Wahrscheinlichkeit um eine Vergrößerung der Milz, die infolge Lageveränderung und Rotation nach oben und innen nicht tastbar wird.

Im Corpus lebhafte und tiefdurchschnürende Peristaltik.

Anfangsentleerung rechtzeitig. Bulbus o.B.

Nach dreieinhalb Stunden hat sich der Magen geleert. Brei befindet sich jetzt im Ileum und Colon ascendens. Bei wiederholter Füllung der selbe Befund wie am Vormittag.

Die Dickdarmkontrastdarstellung zeigte:

Der Dickdarm füllt sich ohne erkennbares Passagehindernis. Nach Vollfüllung erscheint die Haustrierung unauffällig, die Konturen sind stellenweise etwas unregelmäßig.

Kotreste im Darm, besonders im Coecumbereich.

Die linke Flexur steht tief (Verdrängung ?).

Im Transversum und im größten Teil des Descendens unauffällig zarte Schleimhaut.

Beurteilung: Röntgenologisch kein Anhalt für pathologische Wandveränderungen im Bereich des Dickdarms.

Die Nierenleeraufnahme und das Ausscheidungsurogramm ergaben nachstehende Befunde:

Auf der Leeraufnahme sind bei mäßiger Überlagerung besonders auf der linken Seite die beiden Nierenschatten noch einigermaßen abzugrenzen. Sie stehen beide tief, wobei der untere Pol der linken Niere knapp einen Querfinger über dem linken Darmbeinkamm steht, während der untere Pol der rechten Niere die rechte Darmbeinschaukel überschneidet.

Nach Form und Größe erscheinen die beiden Nieren unauffällig. Keine sicheren steinverdächtigen Schattenfiguren im Bereich der Nieren und abführenden Harnwege.

5, 10 und 14 Minuten nach Injektion von Urographin gute Kontrastdarstellungen beider Nierenbecken. Beide Nieren erscheinen etwas torquierte, so daß die Kelche zum Teil orthograd getroffen werden. Beide Nierenbecken erscheinen etwas plump, besonders auf den Stauungsaufnahmen, doch ist das Kelchsystem, soweit zu beurteilen, zart. Wie schon bei der Leeraufnahme beschrieben, zeigen die beiden Nieren eine ausgesprochene lumbale Dystopie.

Während der linke Ureter zumindestens in seiner oberen Hälfte gut kontrast dargestellt ist und unauffällig erscheint, ist eine Darstellung des rechten Ureters überhaupt nicht zu erkennen. Die Beurteilung des rechten Ureters wird durch hochgradige Überlagerung erschwert. Die Entleerungsaufnahme bietet keine neuen Gesichtspunkte.

Beurteilung: Lumbale Dystopie beider Nieren.

Aufnahmen des linken Oberbauches mit geneigter Haltung nach Anlegung eines Pneumoperitoneums zeigten:

Etwa zwei Querfinger breite Luftsichel zwischen Zwerchfell und Milz bzw. Leber. Die Milz ist überfaustgroß. Nach medial ist die Leber gut abgrenzbar. Besonders der linke Leberlappen wölbt sich nach lateral und unten vor und erscheint vergrößert. Bei einem Breischluck wird der obere Anteil des Magens zwischen Milz und linkem Leberlappen komprimiert.

Beurteilung: Kompression des oberen Magenanteils zwischen vergrößertem linken Leberlappen und Milztumor.

Bei der Laparoskopie, der sich die Patientin am 19.12. unterzog: Die Milz war als deutlich vergrößert bei ziemlich dunkler Farbe zu sehen. In der Nahtsicht waren auf der Oberfläche kleine Höcker zu sehen. In der Tiefe des Gesichtsfeldes zeigten sich zahlreiche Verwachsungen.

Die Leber war ebenfalls vergrößert, wobei der linke Lappen auch leichte Höckerung zeigte. Der laterale Anteil des rechten Leberlappens erschien glatt und hatte glänzende Oberfläche.

Die Gallenblase war prall gefüllt, von normaler Färbung mit zahlreichen Adhäsionen unter dem rechten Leberlappen.

Eine Probeexcision wurde nicht durchgeführt.

DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE ÜBERLEGUNGEN BEI DER DIAGNOSE

Zwar konnte bei der stationären Aufnahme der Patientin die Milz bei entspannten Bauchdecken getastet werden, doch waren weder Vergrößerung noch Konsistenz des Organs besonders imponierend. Bei dem unter dem linken Rippenbogen angegebenen Druckschmerz, mußten die differentialdiagnostischen Überlegungen zunächst recht umfassend sein. Ganz allgemein sprachen die beschleunigte Senkung, das extrem verkürzte Weltmannsche Koagulationsband, sowie die deutliche α_2 - und β -Globulinvermehrung in der Elektrophorese für einen malignen raumfordernden Prozeß, so daß auszuschließen galten:

Maligne Tumoren des Magendarmkanals,

Tumoren der Niere oder Nebenniere,

Geschwülste des Pankreas

und schließlich, was unter Umständen das gleiche klinische Zustandsbild hätte hervorrufen können, ein subphrenischer oder paranephritischer Abszeß (subphrenisches Exsudat).

Röntgenologisch konnte, wie schon beschrieben, ein homogenes, schattengebendes Gebilde, das den ganzen Raum unter der linken Zwerchfellkuppe einnahm und lateral etwa durch den Rippenbogen begrenzt wurde, deutlich gesehen werden. Da Magen und Duodenum ein makelloses Schleimhautrelief aufwiesen, konnte gleichzeitig ein Neoplasma in diesen Abschnitten ausgeschlossen werden. Ebenfalls

ausgeschlossen werden konnte, durch die Dickdarmkontrastdarstellung, der zunächst bestehende und wohl auch naheliegende Verdacht, daß es sich um einen Prozeß am Colon descendens bzw. an der Flexura coli lienalis handle.

Auch die auf diesen Verdacht hin mehrmalig durchgeführten Stuhluntersuchungen auf occultes Blut und Muskelfasern verliefen stets negativ.

Nierenleeraufnahme und Ausscheidungsurogramm sprachen gegen einen Nieren- bzw. Nebennierentumor.

Unwahrscheinlich war nach Form und Lage des Tumors eine Geschwulst des Pankreas, eine Feststellung, die durch normale Diastasewerte im Blut und Harn, sowie durch die negative Stuhlanalyse nach Verabreichung der Schmidtschen Probekost bestätigt werden konnte.

Durch den Laparoskopiebefund - bei dem allerdings keine Probeexcision erfolgte - konnte schließlich der Verdacht auf einen primären Milztumor bestätigt werden, so daß die Patientin am 23. 1. 56 zur Splenektomie auf die chirurgische Abteilung der Poliklinik verlegt wurde.

Die Splenektomie

Der Zustand der Patientin hatte sich inzwischen weiterhin verschlechtert. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit hatte weiterhin zugenommen (87/104), auch das Weltmannsche Koagulationsband hatte sich noch weiter nach links verschoben. Temperatur und Puls waren unverändert. Im Blutbild begann sich eine Anämie abzuzeichnen bei gleichzeitig mäßiger Vermehrung der Leukocyten:

Hämoglobin	70 %	Erythrocyten	3,37 Mill/cmm
Leukocyten	11500/cmm	davon	
Segmentkernige	79 %		
Stabkernige	5 %		
Lymphocyten	7 %		
Monocyten	9 %		

Der Operationsbericht vom 26.1.56:

Rippenbogenrandschnitt links. Es findet sich eine ausgedehnte Perihepatitis in Form von zarten fadenförmigen Adhäsionen mit dem Zwerchfell, der Magenvorderwand und dem Duodenum. Leber in Farbe und Form nicht wesentlich verändert. Ein sehr großer linker Leberlappen ist mit der Vorderfläche der Milz verwachsen. Die Gallenblase ist ausdrückbar, verhältnismäßig derbwandig, ohne tastbare Konkreme. Der Magen ganz nach rechts und oben verschoben, leer. Querdarm weit nach unten geführt, vor allem die linke Flexur. Die Milz selbst ist dreimanns-faustgroß, kugelförmig, sehr derb. Nach stumpfer Lösung der Adhäsionen im linken Leberlappen verhältnismäßig starke Blutung aus der Leber, die zunächst durch Kompression, später durch Catgutumstechungen gestillt wird.

Milz ziemlich adhärent mit der Diaphragmaunterfläche, teils stumpf teils scharf läßt sie sich allmählich lösen. Schrittweise Durchtrennung des Milzhilus. Eine Klarheit über die Verhältnisse am Pankreasschwanz ist nicht zu bekommen. Erst nach Entfernung der Milz zeigt sich, daß der Pankreasschwanz im hinteren Drittel sehr derb erscheint, wie entzündlich verändert.

Nirgends sichere Geschwulstknoten oder Metastasen. Die Blutung aus der Pankreasoberfläche muß mit Einzelumstechungen gestillt werden. Nach exakter Blutstillung Einlegung eines großen Jodoformgazestreifens und eines fingerdicken Gummirohres. Beide werden zum hinteren unteren Wundwinkel nach außen geleitet.

Das Präparat zeigt auf dem Querschnitt einen gut faustgroßen von graugelben Massen durchsetzten Tumor innerhalb eines normal erscheinenden Milzparenchyms. Stellenweise sind käsige Veränderungen wahrnehmbar.

Die histologische Untersuchung des an das pathologische Institut der Universität München übersandten Gewebstücks ließ Milzgewebe kaum noch erkennen und erwies sich im wesentlichen als ein hochgradig polymorphzelliges malignes Blastom, das von ausgedehnten hämorrhagischen Nekrosen durchsetzt war. Es handelte sich um den seltenen Fall eines primären Milzsarkoms.

Die Patientin überstand den operativen Eingriff gut, die Wunde heilte ohne wesentliche Komplikation, jedoch besserte sich das Allge-

meinbefinden der Patientin nicht, auch eine Gewichtszunahme konnte trotz Vitamin- und Strophantininjektionen nicht erzielt werden. Das Blutbild war unverändert geblieben:

Hämoglobin	84%	Erythrocyten	3,88 Mill/cmm
Leukocyten	10 750/cmm	davon	
Segmentkernige	71%		
Stabkernige	12%		
Eosinophile	3%		
Lymphocyten	9%		
Monocyten	5%		

Obwohl sich keinerlei auf Metastasen verdächtige Stellen im Abdomen fanden, wurde die Patientin mit infauster Prognose am 17. Februar in häusliche Pflege entlassen.

Metastasenbildung

Schon am 7. März kam Frau H. erneut zur stationären Aufnahme auf die chirurgische Abteilung der Poliklinik. Ihr Zustand, der sich fortlaufend verschlechtert hatte, war jetzt kachektisch. Sie verspürte anhaltenden Brechreiz, Ekel gegenüber allen Speisen und fühlte sich müde und elend.

Der Leib der Patientin war meteoristisch aufgetrieben, die Bauchnarbe war reizlos, Metastasen waren nicht tastbar. Die Leber stand ca. drei Querfinger unter dem Rippenbogen und war durchschmerzhaft.

Die Senkung betrug 41/78.

Das Blutbild zeigte, abgesehen von einem leichten Anstieg der Lymphocyten keine bemerkenswerten Veränderungen:

Hämoglobin	77%	Erythrocyten	3,86 Mill/cmm
Leukocyten	12 200/cmm	davon	
Segmentkernige	64%		
Stabkernige	8%		
Lymphocyten	25%		
Monocyten	3%		

Auch das Sternalpunktat zeigte, abgesehen von einer leichten, relativen Verminderung der Erythropoese, ein normales Bild:

Myeloblasten	0,6%
Promyelocyten	9,2%
Myelocyten	11,8%
Jugendliche	24,0%
Stabkernige	21,6%
Segmentierte	17,6%
Eosino. Myelocyten	1,6%
Eosino. Jugendliche	1,0%
Eosino. Stabkernige	0,4%
Eosino. Segmentierte	0,6%
Mastzellen	0,2%
Monocyten	5,6%
Lymphocyten	5,8%
Proerythroblasten	0,4%
Basoph. Makroblasten	0,2%
Polychr. Makroblasten	1,8%
Basoph. Normoblasten	-
Polychr. Normoblasten	7,4%
Oxyph. Normoblasten	7,4%
Reticuläre Plasmazellen	4,0%
Unreifes gr. Reticulum	0,4%
Reifes gr. Reticulum	3,8%
Kleines lymph. Reticulum	1,8%
Mitose weiße Reihe	0,2%
Mitose rote Reihe	0,2%
Megakaryocyten	+

Die durchgeführte Elektrophorese ergab nachstehendes Bild:

	Planim.	Relativ %	Absolut %
Albumin	161	40,5	2,27
G			
l a ₁	47	11,8	0,66
o			
a ₂	63	15,8	0,69
b			
u			
l β	57	17,3	0,81
i			
n <i>g</i>	70	17,6	0,95
Summe	398	103,0	5,38

Am 14.3. entschloß man sich zur Relaparotomie.

Es fanden sich zahlreiche Adhäsionen im Bereich des ehemaligen Operationsgebietes im linken Oberbauch. Der Magen war unauffällig, die kleine Kurvatur frei. Zahlreiche, bis kirschgroße, verhältnismäßig weiche Lymphknotenmetastasen in der gesamten Radix des Dünndarms und auch der Dorsalseite des oberen Randes des Pankreas. Aus dem Dünndarmmesenterium wurde eine Drüse entfernt und zur histologischen Untersuchung der Pathologie übersandt. Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß das übersandte Gewebstück aus Fett- und Bindegewebe bestand, das die etwa bohngroße, zentral völlig nekrotische Metastase eines polymorphzelligen Milzsarkoms enthielt.

Am 15.3. mäßiger Allgemeinzustand. Peristaltik vorhanden. Auf Prostigmin und Einlauf Stuhlgang. Temperatur 37,6⁰, Puls 120/min. Infusion von 500 ccm Aminosol und 500 ccm Isotonal mit 1/8 mg Strophantin und Vitaminen.

16.3. schlechter Allgemeinzustand, Leib aufgetrieben, keine Peristaltik nachweisbar. Abdomenübersicht im Stehen zeigt geringe Spiegelbildung. Infusion wie am Vortag. Erst auf 5 ccm Prostigmin kommt die Peristaltik wieder etwas in Gang. Einführen einer Müller A-Sonde und eines Darmrohres. Abends nochmals dreimal 1 ccm Prostigmin.

17.3. Puls weiterhin ansteigend (128/min.), Temperatur $37,5^{\circ}$, Peristaltik gering vorhanden. Gegen Abend mäßig viel Stuhl. Infusion von zweimal 500 ccm Isotonal mit Strophantin und Vitaminen.

18.3. der Zustand der Patientin hatte sich zwar etwas gebessert, doch war der Leib immer noch aufgetrieben. Am 24.3. wurde die Patientin zur weiteren internen Behandlung wieder auf die interne Abteilung der Poliklinik verlegt.

Im Blutbild zeichnete sich jetzt eine deutliche Leukocytose und eine relative Lymphopenie ab:

Hämoglobin	70%	Erythrocyten	3,9 Mill/cmm
Leukocyten	37 900	davon	
Segmentkernige	92%		
Stabkernige	2%		
Lymphocyten	1%		
Monocyten	5%		

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit betrug jetzt 25/44.

29.3. der Zustand der Patientin hatte sich wieder erheblich verschlechtert. Der Leib war meteoristisch aufgetrieben, keine wahrnehmbare Peristaltik, die fortgesetzten Prostigmingaben blieben ohne Erfolg. Die Patientin klagte über unerträgliche Schmerzen im Bereich des ganzen Abdomens. Das Weltmannsche Koagulationsband war bis unter I maximal verkürzt. Es traten jetzt Temperaturen bis $39,5^{\circ}$ auf.

3.4. die Patientin kam gegen 19 Uhr ad exitum.

Sektionsprotokoll

Die Leiche wurde am 4.4. seziert. Das Sektionsprotokoll ergab: Metastasierendes polymorphzelliges Blastom. Zustand nach Milzex-tirpation vor neun Wochen und Relaparotomie vor drei Wochen. Kleinkindskopfgroßes Tumorkonglomerat in der Milzgegend bestehend aus multiplen, bis kastaniengroßen derben, auf der Schnittfläche weißlich erscheinenden Tumorknoten. Verbackung mit der linken Niere, dem Magen und Pankreas. Mannsfaustgroße nekrotisch zerfallende Tumormetastase retroperitoneal oberhalb der rechten Niere. Metastase in den bis taubeneigroßen periportal, paraaortalen und inguinalen Lymphdrüsen. Multiple bis pflaumengroße Metastasen im Mesenterium, beiden Nieren, der Leber, im Herzmuskel, Peri- und Endocard, sowie der Dura mater und Schädelkalotte. Erbsgroße Metastasen in der Dünndarmschleimhaut und vereinzelt in der Dickdarmschleimhaut.

Ausgedehnte Verwachsungen zwischen unterem Leberrand und Gallenblase mit dem Dickdarm, sowie den gesamten Darmschlingen untereinander.

Ascites von 300 ccm.

Geringe Atheromatose der Aorta.

Mäßige Stauungsfettleber, Kapselfibrose.

Geringes Randemphysem beider Lungen.

Fibrosis densa rechts, leichte Hypostase des rechten Lungenunterlappens. Flächenhafte Verwachsungen rechts.

Braune Atrophie des Herzens.

Schwellung beider Nieren.

Struma colloidosa nodosa partem cystica mit regressiven Veränderungen bei Vergrößerung des Organs auf Taubeneigröße.

Thrombose des Plexus utero-vaginalis.

Knappreiskorngroße Brückenblutung rechts.

16 cm lange gut verheilte Wunde zwischen Schwertfortsatz und Symphyse.

Histologische Diagnose: Hochgradig entdifferenziertes, polymorphzelliges Sarkom. Nieren, Herz, Leber, Schilddrüse, Dünndarm, Dura mater, Schädelkalotte und Lymphknoten: Metastasen eines hochgradig entdifferenzierten polymorphzelligen Sarkoms.

Nach ihrer Ansicht kommt die antiblastische Wirkung dadurch zustande, daß das RES einen Stoff, den sie als "Mesenchymin" bezeichneten, in die Blutbahn abgibt und so dem Tumorwachstum spezifisch entgegenwirkt.

Von diesen Überlegungen ging wohl auch der Vorschlag THEILHABERS aus, Tiermilzen auf den Menschen zu übertragen und somit den Organismus gegen das Tumorwachstum zu immunisieren.

Auch PERACCHIA war nach angestellten serologischen Untersuchungen der Ansicht, daß der Milz eine antiblastische Funktion zukomme; seine Experimente waren mit einer modifizierten Freund-Kaminer-schen Reaktion angestellt (zit. nach Lauda).

SAUERBRUCH und KNAKE (zit. bei Cremer) wiesen nach, daß die Milz einen hemmenden Einfluß auf die Prolanausscheidung im Hypophysenvorderlappen habe. Eine Tatsache, die auch in diesem Zusammenhang interessiert, da erwiesenermaßen Beziehungen zwischen Prolanausschüttung und Tumorwachstum bestehen.

FISCHERA versuchte 1934, durch Verabreichung von Milzextrakten das Krebswachstum zu beeinflussen. Auf ihre phagocytierende Tätigkeit führte SCHLIEPHAKE die Antitumorwirkung der Milz zurück. Durch Gaben eines Extraktstoffes, dem sog. Prosplen, versuchte er 1937 zu beweisen, daß man diese Phagocytentätigkeit steigern und so einem Tumorwachstum entgegenwirken könne.

Auch TEDJUSCHIN und BOGOMOLETZ beschäftigten sich in den Jahren 38 und 39 intensiv mit diesem Thema.

Nach einem Bericht SCHEPPOKATs aus dem Jahre 1956 konnte die Mortalität von Mäusen und Ratten nach Verabfolgung von Röntgenstrahlen herabgesetzt werden, wenn die Milz während der Bestrahlung geschützt wurde bzw. wenn nach der Bestrahlung ein Milzhomogenat verabfolgt wurde.

Aber obwohl all diese Versuche und die Veröffentlichung ihrer Erfolge in medizinischen Fachkreisen als Sensation empfunden wurde, flaute die erste Begeisterung bald ab, als man erkannte, daß das Krebsgeschehen nach wie vor unbesiegt war.

Seit 1947 verfertigt die Fa. Guarnieri in Rom das Präparat Faktor AF 2, welches "das Tumorwachstum hemmen und das Leben Krebskranker erträglich gestalten soll".

Es handelt sich dabei um ein biologisches Produkt aus Milz, Leber und Duodenum ganz junger Schafe und Schafembryonen. Schafe wurden deshalb als Spendertiere gewählt, weil bei diesen Karcinome nicht vorkommen und auch experimentell und unter erschwerten Bedingungen erzeugt werden können.

Der Wirkungsmechanismus des Präparates beruht nach Angaben seiner Hersteller

- 1.) auf einer Stimulierung des retikuloendothelialen Systems und
- 2.) auf einer günstigen Beeinflussung des beim Karzinom pathologischen Sterinkörperstoffwechsels.

Guarnieri geht dabei von dem Gesichtspunkt aus, daß die Sterinderivate, zu denen auch die Sexualhormone gehören, für das Krebswachstum eine entscheidende Rolle spielen und glaubt, daß die Karzinommanifestierung Ausdruck einer allgemeinen Alteration gewisser Sterinkörper ist.

Es soll nun gleich hier darauf hingewiesen werden, daß - ganz abgesehen von den Erfolgen oder Mißerfolgen, die mit Faktor AF 2 bei der Behandlung Krebskranker erzielt wurden - die Faktoren, die den Wirkungsmechanismus des Präparates theoretisch bestimmen, keineswegs bewiesene Tatsachen, sondern Hypothesen sind und deshalb auch als solche gewertet werden müssen.

Beispielsweise möchten wir als Gegenargument dafür, daß dem RES eine spezifische Tumorabwehr obliegt, anführen, daß sich ja sogar im Zentrum dieses sogenannten Abwehrmechanismus Tumoren bilden, also etwa die primären Milzsarkome, eine Tatsache, die diese Arbeit zum Gegenstand hat.

RIES und BLASIU schreiben in ihrer Abhandlung über die Erfahrung mit Faktor AF 2 bei der Behandlung Krebskranker:

"Diese Anschauung (gemeint sind die beiden Punkte mit denen Guarnieri den Wirkungsmechanismus seines Präparates begründet) hat zweifellos hypothetischen Charakter und sei dahingestellt. Eine ähnliche Ansicht wurde schon von Fischera, der vor 20 Jahren mit ähnlichen Extrakten (Milz-Thymus-Knochenmark- und Lymphdrüsenextrakt) arbeitete, vertreten. Fischera nannte seine Behandlung eine biologische Therapie. Diese Formulierung zeigt schon, daß wir über den Wirkungsmechanismus nichts genaues wissen."

SCHWERDTFEGGER und v.UEXKÜLL teilen in ihrem Bericht "Klinische Erfahrungen mit dem Präparat Faktor AF 2" (Zweite Mitteilung 1952) Präparate zur Bekämpfung des Krebswachstums in zwei Gruppen ein:

- 1.) Cytostatika
- 2.) Mittel, welche offenbar eine für das Krebswachstum ungünstige Umwelt im Organismus erzeugen.

Weiter heißt es "offenbar gehört Faktor AF 2 zu den Stoffen, die die Disposition günstig beeinflussen. Was deren Wirkungsmechanismus anbetrifft, so ist Guarnieri, der Hersteller von AF 2, der Meinung, daß der neoplastische Prozeß letzten Endes keine isolierte Lokalkrankheit irgend eines Organes sei, sondern daß dessen Organmanifestation eine Allgemeinkrankheit im Sinne einer biologischen Gleichgewichtsstörung von Funktionen, die im wesentlichen vom RES geleistet werden, vorausgehen. Ob allerdings das RES - wie Guarnieri meint - der Hauptträger dieser Funktion ist und ob AF 2 darauf einzuwirken vermag, bleibt vorläufig bloße Hypothese."

Auch KAHR und WEISER weisen auf diesen Punkt hin:

"Über den Wirkungsmechanismus dieses Präparates besteht, wie bei allen Organpräparaten, noch keine endgültige Vorstellung. Die zusammenfassende Meinung geht dahin, daß neben einer unspezifischen Reizkörperwirkung eine Stimulierung des RES und damit eine Steigerung der Abwehrkräfte des Organismus erfolgt. Daß die Leberkomponente auf den Sterinstoffwechsel einen Einfluß ausüben könne und ebenso auf das Blutbild günstig einwirkt, wird als möglich erachtet. Ob der Milzfaktor einen direkten Einfluß auf das Krebsgeschehen ausüben kann, bleibt offen."

Schließlich sei noch auf STRONG hingewiesen, der 1947 ausdrücklich feststellte, daß es einen spezifischen, gegen das Krebsgeschehen gerichteten Abwehrmechanismus nicht gebe, ein solcher daher auch nicht aktiviert werden könne.

Nach diesen kritischen Betrachtungen über den Wirkungsmechanismus von AF 2 werden nachfolgend die Autoren angeführt, die über ihre Erfahrung mit dem Präparat bei der Behandlung Krebskranker berichten.

SPECHTER beschreibt in seiner Abhandlung einleitend die mit AF 2 bei Tieren durchgeführten Vorversuche: Bei Ratten und Meerschweinchen wurden in einem Zeitabschnitt von 14 Monaten bis 2 Jahren Karzinome der Mamma, des Uterus und der Lymphdrüsen bzw. Prostata, Testikel und Lymphdrüsen durch Follikulin- bzw. Testosterongaben provoziert. Bei 5% der Tiere kam es nach Verabfolgung von AF 2 zur Rückbildung des Prozesses bei 40% zum Stillstand. Kombinierte man die Follikulin- bzw. Testosterongaben mit AF 2, so kam es nicht zur Ausbildung eines Neoplasmas.

Durch Benzopyren- bzw. Methylcholanthreneinwirkung hervorgerufene Geschwülste sprachen auf AF 2 nicht an.

SPECHTER selbst behandelte von 34 Fällen mit malignen Veränderungen 12 nur mit Faktor AF 2. Es handelte sich dabei um 4 Mammakarzinome, 4 Cervixkarzinome, ein Rippensarkom mit Metastasen in die Wirbelsäule, einen Hirntumor, ein Zungenkarzinom und ein Bronchialkarzinom.

In keinem Falle konnte er einen Rückgang des Primärtumors beobachten. In einem Fall jedoch kam es zu Veränderungen von Metastasen durch das Präparat. Es handelte sich dabei um eine Patientin mit einem Mammakarzinom (linksseitige Amputation der Brust und rechts Entfernung eines Karzinoms war vor drei bzw. einem Jahr erfolgt) mit maximaler Metastasierung in der Schädelkalotte, dem rechten Unterarm, Becken mit Oberschenkelknochen links, sowie in den Rippen. Nach vorausgegangener Röntgentiefenbestrahlung, Fernbestrahlung und einer einmaligen Dosierung von 2000 mg Perandren wurde die Patientin, da sich innerhalb der nächsten drei Monate ihr Zustand nicht veränderte, nur mit AF 2 behandelt. Dies führte zu einer Gewichtszu-

nahme und einem Ansteigen der Lymphocyten. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit verringerte sich von 60/84 auf 19/42. Die Patientin konnte nach Hause entlassen werden, bei einer Röntgenkontrolle zeigte sich eine Verringerung und Verkleinerung der Aufhellungsbezirke im Bereich des Schädeldachs, des Hüftgelenks, der Rippen und des Ellenbogens.

SPECHTER schränkt allerdings ein, daß diese Besserung auch durch die Perandrenkur herbeigeführt sein könnte; auch müsse daran gedacht werden, daß Spontanremissionen bei maximaler Metastasierung in der Literatur beschrieben worden seien. Jedenfalls fiel ihm auf, daß weder nach Röntgenbestrahlung noch nach der Hormonbehandlung sich das Zustandsbild besserte, sondern erst nach der AF 2 - Behandlung eine subjektive und objektive Besserung zu erkennen war. Nach alleiniger Behandlung mit AF 2 lassen die behandelten Fälle des Patientengutes, meint SPECHTER zusammenfassend, dreimal eine objektive Besserung nachweisen.

SCHWERDTFEGER und v.UEXKUELL behandelten insgesamt 88 Karzinompatienten mit AF 2. 64 Fälle wurden ausgewertet, bei 24 war die erforderliche Überwachung aus äußeren Gründen nicht möglich. Die 64 ständig kontrollierten Fälle teilen SCHWERDTFEGER und v.UEXKUELL nach der Behandlungsdauer in vier Gruppen auf:

- 1.) 8 Patienten konnten nur bis zu 4 Wochen behandelt werden, da sie während dieses Zeitraums bereits verstarben. In nur 50% trat eine gewisse vorübergehende subjektive Besserung ein. Ein objektiver Erfolg war bei dieser Gruppe überhaupt nicht zu verzeichnen.
- 2.) 18 Patienten wurden bis zu 3 Monaten behandelt; von ihnen lebten bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch 3. In nur 44% wurde eine subjektive Besserung erzielt; ein objektiver Erfolg trat auch bei dieser Gruppe bisher nicht ein.
- 3.) 25 Patienten wurden bis zu 12 Monaten behandelt; von ihnen lebten bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch 11. Mit Ausnahme eines einzigen war bei allen eine subjektive und bei neun (als bei 35%) auch eine objektive Besserung

zu verzeichnen, wobei allerdings drei gleichzeitig röntgenbestrahlt wurden. Auch bei den nichtbestrahlten Fällen kam es zweimal zu einer deutlichen Verkleinerung der palpablen Metastasenknotten bzw. zu einer Abheilung karcinomatöser Exulcerationen. Bei den übrigen "objektiv Gebesserten" wurde lediglich eine völlige Normalisierung des Blutbildes und ein Rückgang der Senkungsbeschleunigung auf mindestens die Hälfte des Ausgangswertes erzielt.

- 4.) 12 Patienten wurden über 12 Monate lange behandelt, von ihnen war bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung einer gestorben. Bei allen konnte man von einer subjektiven und objektiven Besserung des Krebsleidens sprechen. 3 von ihnen erhielten eine Röntgenbestrahlung. Auch bei den nichtbestrahlten Fällen zeigten 2 eine wesentliche Verkleinerung des der Palpation zugänglichen Primärtumors. Die verbleibenden 7 Patienten wurden lediglich auf Grund der Normalisierung des Blutbildes und des Rückganges der Senkungsbeschleunigung auf mindestens die Hälfte des Ausgangswertes - was bei allen Patienten dieser Gruppe der Fall war - in die Rubrik "objektiv gebessert" eingereiht.

Die Autoren betonen, daß eine Hebung des Allgemeinzustandes bei einer großen Anzahl der Fälle erst nach 3-monatiger Behandlungszeit eintritt und daß ein objektiver Erfolg in der Regel nicht vor Ablauf einer 6-monatigen Behandlungsdauer beobachtet wird.

KAHR und WEISER berichteten 1956 über die Frühresultate nach zusätzlicher Krebsbehandlung mit AF 2. Die Behandlungsergebnisse wurden bei 50 stationären Patienten durch in kurzfristigen Abständen durchgeführte Kontrolluntersuchungen des Blutbildes, Reststickstoffes, der Leberfunktionsprüfungen, der Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie durch Gewichtskontrollen erhärtet.

Bei den 50 überprüften Fällen handelte es sich um 16 Bronchialkarzinome, 9 Mammakarzinome, 3 Ovarialkarzinome, 6 Karzinoma colli uteri, 1 Prostatakarcinom, 2 Blasenkarzinome, 2 Oesophaguskarzinome, 2 Karzinoma recti, 1 Magenkarcinom, 2 Hypernephrome, 4 Ewingsarkome und andere Knochentumoren, 1 Struma maligna, 1 Ca der Halslymphknoten.

Besserung des pathologischen Befundes trat bei 11 Kranken und eine Normalisierung bei 8 Kranken ein, während bei einer Vergleichsgruppe von 20 unter denselben Bedingungen, jedoch ohne Faktor AF 2 behandelten Patienten, in nur einem Fall eine Besserung beobachtet werden konnte.

RIES und BLASIU überprüften an einem Krankengut von 861 Karzinompatienten die Wirkung des Gewebsextraktes Faktor AF 2 in einem Zeitraum von 4 1/2 Jahren.

Eine direkte Wirkung auf den Tumor im Sinne eines Kleinerwerdens oder Verschwindens konnten die Verfasser nicht beobachten. Sicherlich jedoch kommt es nach Meinung von RIES und BLASIU zu einer Auflockerung des Bindegewebes und zu einer Rückbildung entzündlicher Infiltrate. Es wird betont, daß in keinem Fall zugunsten von AF 2 auf die bewährte Strahlentherapie oder auf Kombination dieser mit operativen Maßnahmen verzichtet wurde.

Übereinstimmend mit den anderen Autoren wurde eine günstige Wirkung auf den Allgemeinzustand und das Blutbild sowie eine bessere Verträglichkeit der Strahlentherapie als auch ein guter analgetischer Effekt beobachtet.

Von den erwähnten 861 mit Faktor AF 2 behandelten Patienten lagen bei 533 genaue Protokolle vor.

Aus der angeführten Tabelle war zu entnehmen, daß von den besagten 533 Patienten 375 eine Besserung erfuhren.

RIES und BLASIU schreiben dazu:

"Wir sind uns durchaus der Schwierigkeit bewußt, Organextrakte auf ihre objektive Wirkung hin zu beurteilen. In vielen Fällen läßt sich nicht mehr gewinnen als ein guter klinischer Eindruck. Eine Wirkung auf das hämatopoetische System ist auch mit anderen Mitteln ebenso gut zu erreichen. Deshalb möchten wir bei der Beurteilung des Faktor AF 2 auf das objektive Faktum hinweisen, daß von 285 primär an unserer Klinik bestrahlten und zusätzlich mit AF 2 behandelten Collum-Karzinomkranken der Stadien I bis IV insgesamt 80% = 230 Kranke in der Berichtszeit noch leben."

Abschließend stellen die Verfasser fest:

"Der Faktor AF 2 ist aber wohlgerneht kein Mittel, das unmittelbar auf den Krebs wirkt, sondern er zählt zu den umstimmen-

den und allgemein wirkenden Medikamenten wie andere Organextrakte auch."

Neben Faktor AF 2 wurde Sarvinal - ein Produkt der Farbwerke Bayer, Leverkusen, das aus Milz und Leber hochgradig gegen Tumor immunisierter Tiere gewonnen wird - zur Behandlung Krebskranker empfohlen.

Jedoch auch bei diesem Präparat mußte nach sorgfältiger Prüfung eingeräumt werden, daß eine direkte Einwirkung auf das Krebsgeschehen nicht besteht, sondern, daß die Einwirkung des Präparates vielmehr eine "adjuvierende und roborierende Methode ist", deren Sinn es ist, die operative, radiologische und cytostatische Therapie zu ergänzen (Hackmann).

Kommen wir auf die Frage, die diesem Kapitel vorausgestellt war, zurück, nämlich ob ein Zusammenhang zwischen Milz und Tumorstadium besteht, so muß man sich darüber klar werden, daß sie bis heute noch nicht beantwortet werden kann. Zwar glaubten einige Wissenschaftler, sie bejahen zu können, aber ein exakter Beweis dafür konnte in keinem Fall erbracht werden.

Es ist folgedessen gerechtfertigt, wenn wir Präparaten, deren Wirkungsmechanismus auf diesen hypothetischen Überlegungen aufbaut, skeptisch gegenüberstehen. Ohne irgendwie an den teilweise recht günstigen Erfahrungen, die man mit Faktor AF 2 oder Sarvinal bei der Behandlung Krebskranker gemacht hat, zweifeln zu wollen, sollte man daran denken, daß auch die Medizin und ihre Therapie Modeschwankungen unterworfen ist.

VII.) ZUSAMMENFASSUNG

Das isolierte Milzsarkom ist eine relativ seltene Erkrankung. Wegen seiner ausgeprägten Malignität (rapider Verlauf durch frühe Metastasierung) sollte es im Frühstadium erkannt und operativ angegangen werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde versucht, die klinische Symptomatik der primären Milzsarkome aufzuzeigen. In diesem Zusammenhang wurde auch ein beobachteter Fall beschrieben und die Literatur über 50 anderer Fälle diskutiert, bzw. miteinander verglichen.

Es hat sich dabei gezeigt, daß die Befunde von peripherem Blut und Knochenmark in den einzelnen Fällen stark voneinander abweichen, also für die Diagnose nur begrenzt verwertbar sind. Daher ist es ratsam, bei jedem Verdacht auf eine primär neoplastisch entartete Milz eine Punktion durchzuführen und danach Punktatbefunde differentialdiagnostisch abzuwägen. Mit Laparoskopie und gezielter Milzpunktion unter Sicht des Auges ist die Diagnose sicherer.

Bei bereits bestehender Metastasierung ist eine chirurgische Behandlung im allgemeinen nicht mehr indiziert. In diesen Fällen kann durch Chemotherapie eine Besserung erzielt werden.

Eine isolierte Röntgentherapie erscheint wenig erfolgversprechend. Schließlich wurde noch die Frage erörtert, ob die Milz in der Lage ist, auf die Tumorbildung oder das Tumorwachstum einen Einfluß auszuüben.

So war es in diesem Zusammenhang naheliegend, einige Milzextrakt-Präparate kritisch auf ihre sogenannte "Antitumorwirkung" hin zu betrachten. Die gewonnenen Resultate zeigen, daß es eine spezifische Einwirkung auf das Krebsgeschehen durch Milzpräparate nicht gibt. Die Wirkung dieser Extrakte ist höchstens eine allgemeine, d.h. in bestimmten Fällen vielleicht eine unspezifisch günstige.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) ACH Med.Diss.Göttingen 1938
- 2.) ADAM Ztbl.f.Chir.8, 481, 1928
- 3.) ALTVATER Med.Diss.Rostock 1942
- 4.) ASCH-FRITSCH Arch.Gynäk. 33, 130, 1888
- 5.) BIGNAMI Boll.Att.Acad.Med.Roma 103, 1936
- 6.) BONNEY Journ.of Labor.a.clin.med. 26, 630, 1941
- 7.) BOSTICK Amer.Journ.of path. 21, 1143, 1945
- 8.) BRÜDA Ztr.f.Krebsforsch. 185, 1931
- 9.) BÜNGELER Klin.Wschr. 11, 1932
- 10.) CREMER Erkrankungen d.Milz, Verl.Enke, 1948
- 11.) DAMESHEK u.BLOOM Bull.of Tufts, N.Engl.Med.Cent. I, 4, 1955
- 12.) DAMESHEK M.Clin.N.America 41:1367, 1957
- 13.) ECARIUS Arch.f.klin.Chir. 163, 55, 1930
- 14.) EHLERS Ztr.Org.ges.Chir. 104, 1940
- 15.) EINSEL Med.Diss.München 1937
- 16.) FRESEN Histologie des RES, Düsseldorf 1945
- 17.) FRIEDL-SCHINZ Röntgendiagnostik IV/II, S. 3546
- 18.) FUCHS Röntgentherapie S. 141, 142, 1958
- 19.) FUSS Milzverletzungen S. 22, 1955
- 20.) GLISSEN Zeitschr.f.Hyg. 139, 3, S.243-250, 1954
- 21.) GORDON-PALEY Surgery 29, 907, 1951

- | | |
|-------------------------------|---|
| 22.) GRAB | Med.Diss.Heidelberg 1943 |
| 23.) GROHE | Virch.Arch.105, 1897 |
| 24.) HACKMANN | Ärztl.Prax.IX, 52, 1957 u. X, 1, 1958 |
| 25.) HEGGLIN | Diff.Inn.Krankh.S. 408-414, 529, 1956 |
| 26.) HEILMEYER | Med.Klin. 15, S. 627, 1947
Handbuch d.Inn. Med. 1951 |
| 27.) HIRSCHFELD | Erkrankungen d.Milz, Springer 1920 |
| 28.) HITZLER | zit. bei Fuss |
| 29.) JACKSON u. PARKER | zit. bei Hegglin |
| 30.) KAHR u. WEISER | Krebsarzt, 4.Jahrg. 11, 1956 |
| 31.) KALLER | Med..Diss.Greifswald 1941 |
| 32.) KRUMBHAAR | Ann. of Clin.Med.5, 833, 1927 |
| 33.) LUBARSCH | Henke-Lubarsch I/2 |
| 34.) LAFORET | Amer.Journ.of Clin.Path. 22, S.46, 1952 |
| 35.) LANGENSTRASS-NEUMANN | Arch.of Path. 20, 5, 752, 1935 |
| 36.) LAUDA | Physiolog.d.Milz, S. 157, 158, 1933 |
| 37.) MARKOVITS | Röntgendiagnostik II, S.469, 1958 |
| 38.) MARTINI | Unmittelb.Krankenunters.S. 276-279 |
| 39.) MESCHAR, FARRER, PEISKER | Röntgenbild.d.Menschen, S. 530, 1958 |
| 40.) MOESCHLIN | Milzpunktion Verl.Schwabe, Basel 1947 |
| 41.) PAREIRA u.PROBSTEIN | Amer.Journ.of Surgery S. 584, 1951 |
| 42.) PETTINARI | Ztr.Org.ges.Chir. 1937 |

- 43.) PHILIPS u. KNOEPF: Ztr. Org. ges. Chir. 104, 1940
- 44.) PRIBRAM Ztr. Org. ges. Chir. 17, 1922
- 45.) PRINZING Frankf. Zschr. f. Path. 13, 1913
- 46.) RAITH Med. Diss. München 1952
- 47.) RIES u. BLASIUS: Med. Klin. 49, 25, S. 999-1002, 1954
- 48.) RISEL Ziegl. Beitr. 46, 241, 1909
- 49.) ROULET Virch. Arch. 286, 702, 1932
- 50.) ROUSSELOT u. STEIN
 Surg. Clin. of N. America 1953
- 51.) SCHLIEPHAKE Dtsch. Med. Wschr. 1, 560, 1938
- 52.) SCHWERDTFEGGER u. v. UEXCUELL
 Dtsch. Med. Wschr. 75, 388, 1950
- 53.) SEITZ Taschenbuch d. Inn. Med. S. 126
- 54.) SHIMKIN-OPPERMANN
 Ann. int. Med. 40, 1095, 1954
- 55.) SPECHTER Ärtzl. Forsch. V, 81, 1951
- 56.) STOLL Med. Diss. Heidelberg 1948
- 57.) STREICHER Langenbecks Deutsch. Chir. Bd. 283,
 S. 671-682, 1957
 Pathophysiol. Grundl. d. Splenektomie
 (Ref. München Chirurgen-Kongreß, April 1958)
- 58.) SUGARBAKER u. CRAVER
 I. A. M. A. 115, 17, 112, 1940
- 59.) TESCHENDORF Röntgenolog. DD. II, S. 898, 899, 1954
- 60.) THEILE Virch. Arch. 178, 296, 1904
- 61.) WACHSTEIN Journ. of Amer. Med. Ass. 3, 1953

- 62.) WEICHSELBAUM Virch. Arch. 85, 562, 1881
- 63.) WEISE Hippokrates, 28, 16, S. 521-523, 1957
- 64.) WEISS Med. Diss. Erlangen 1942
- 65.) WILLENEGGER in Hellner, Vossschulte
Lehrb. d. Chir. S. 696, 693, 1957
- 66.) WRIGHT Amer. Journ. of Path. 6, 507, 1928
- 67.) WUNNER Med. Diss. Heidelberg 1955

Herrn Professor Dr. SEITZ danke ich für die freundliche
Überlassung des Themas,

Herrn Dr. BOGNER für Ratschläge und Unterstützung bei
der Durchführung der Arbeit.

L E B E N S L A U F

Ich, Rainer Fuchs, wurde am 27. Juli 1934 als Sohn des Gutsbesitzers Franz Fuchs und seiner Ehefrau Luise, geb. Albrecht, in München geboren.

Von 1940 bis 1944 besuchte ich die Volksschulen in Garmisch-Partenkirchen, Dietmannsried und Icking/Obb.

1945 wurde ich in die Oberrealschule des Max-Joseph-Stifts aufgenommen, das damals infolge der Kriegseinwirkungen von München nach Beuerberg/Obb. verlegt worden war.

Als das Institut 1951 wieder nach München zurückkehrte, trat ich in die Oberrealschule in Bad Tölz über, wo ich im Juli 1953 die Reifeprüfung ablegte.

Mit dem Wintersemester 1953/54 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München und bestand dort nach dem Wintersemester 1955/56 die ärztliche Vorprüfung.

Das erste klinische Semester studierte ich an der Universität Hamburg, die übrigen klinischen Semester wieder an der Universität München, wo ich jetzt das Medizinische Staatsexamen abgelegt habe.

